

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-540133

(P2013-540133A)

(43) 公表日 平成25年10月31日(2013.10.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/23 (2006.01)	A 6 1 K 31/23	4 C 0 4 7
A 6 1 K 31/231 (2006.01)	A 6 1 K 31/231	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	4 C 0 8 8
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-532757 (P2013-532757)	(71) 出願人	513089464
(86) (22) 出願日	平成22年11月5日 (2010.11.5)		サム・ブーン・アン
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月4日 (2013.6.4)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9174
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/051508		8, ローランド・ハイツ, ローガン・コー
(87) 国際公開番号	W02012/047207		ト 19456
(87) 国際公開日	平成24年4月12日 (2012.4.12)	(74) 代理人	100140109
(31) 優先権主張番号	12/898,074		弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成22年10月5日 (2010.10.5)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100092967
			弁理士 星野 修
		(74) 代理人	100162455
			弁理士 辻本 典子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 慢性ウイルス感染を治療するための組成物

(57) 【要約】

本発明は、食餌組成物、ならびに B 型肝炎および C 型肝炎感染を含む、慢性ウイルス感染を治療するために、こうした組成物を用いる方法を記載する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

混合した：

(a) アルキルグリセロール；

(b) セスキテルペンラクトン；

(c) ツクリタケ (*Agaricus bisporus*) またはその抽出物；および

(d) クロロフィリン

から本質的になる、食餌および／または療法補助組成物。

【請求項 2】

インサイチュー（単数または複数）で、(b)、(c) および (d) を含む組成物に、(a) を添加することによって補助組成物を形成し、そしてセスキテルペンラクトンがアルテミシニンである、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

(b)、(c) および (d) を含む組成物が、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル (*milk thistle*)、少なくとも 2 つの別個のグルコン酸塩、少なくとも 2 つの別個の脂溶性ビタミン、およびその組み合わせからなる群より選択される 1 またはそれより多い成分をさらに含む、請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

グルコン酸塩が亜鉛および銅である、請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

脂溶性ビタミンがビタミン D 3 および酢酸レチニルである、請求項 3 の組成物。

【請求項 6】

約 300 mg のイデベノン、約 30 mg のメラトニン、約 700 mg のミルク・シスル、約 30 mg のグルコン酸亜鉛、約 3 mg のグルコン酸銅、約 10 μg のビタミン D 3、および約 1500 μg の酢酸レチニルを含む、請求項 3 の組成物。

【請求項 7】

混合物が、約 600 ~ 1200 mg の (a)、約 600 ~ 1500 mg の (b)、約 600 ~ 1000 mg の (c)、および約 300 mg の (d) を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの薬学的に許容されうる賦形剤をさらに含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 9】

(b)、(c)、および (d) を含む組成物を溶腸コーティングカプセル中に配合する、請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

(b)、(c)、および (d) を含む組成物を溶腸コーティング錠剤中に配合する、請求項 8 の組成物。

【請求項 11】

約 600 ~ 1200 mg の (a)、約 600 ~ 1500 mg の (b)、約 600 ~ 1000 mg の (c)、約 300 mg の (d)、約 300 mg のイデベノン、約 30 mg のメラトニン、約 700 mg のミルク・シスル、約 30 mg のグルコン酸亜鉛、約 3 mg のグルコン酸銅、約 10 μg のビタミン D 3、および約 1500 μg の酢酸レチニルを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 12】

i) アルキルグリセロール含有組成物を含む第一の容器；

ii) アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリン含有組成物を含む第二の容器；

iii) 第一および第二の容器の組成物を混合するための手順を含む説明書；ならびに

iv) ラベル

を含むキット。

【請求項 13】

説明書が、第一および第二の容器の組成物を含む混合物を、その必要がある被験体に投与するための手順をさらに含む、請求項 12 のキット。

【請求項 14】

第二の容器が、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、少なくとも 2 つの別個のグルコン酸塩、少なくとも 2 つの別個の脂溶性ビタミン、およびその組み合わせからなる群より選択される 1 またはそれより多い成分をさらに含む、請求項 12 のキット。

【請求項 15】

グルコン酸塩が亜鉛および銅である、請求項 14 のキット。

【請求項 16】

脂溶性ビタミンがビタミン D3 および酢酸レチニルである、請求項 14 のキット。

【請求項 17】

混合物が、約 300 mg のイデベノン、約 30 mg のメラトニン、約 700 mg のミルク・シスル、約 30 mg のグルコン酸亜鉛、約 3 mg のグルコン酸銅、約 10 µg のビタミン D3、および約 1500 µg の酢酸レチニルを含む、請求項 14 のキット。

【請求項 18】

混合物が、約 600 ~ 1200 mg のアルキルグリセロール、約 600 ~ 1500 mg のアルテミシニン、約 600 ~ 1000 mg のツクリタケまたはその抽出物、および約 300 mg のクロロフィリンを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 19】

第一および第二の容器の組成物が、少なくとも 1 つの薬学的に許容されうる賦形剤をさらに含む、請求項 12 のキット。

【請求項 20】

アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物を溶腸コーティングカプセル中に配合する、請求項 19 のキット。

【請求項 21】

アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物を溶腸コーティング錠剤中に配合する、請求項 19 のキット。

【請求項 22】

混合物が、約 600 ~ 1200 mg のアルキルグリセロール、約 600 ~ 1500 mg のアルテミシニン、約 600 ~ 1000 mg のツクリタケ、約 300 mg のクロロフィリン、約 300 mg のイデベノン、約 30 mg のメラトニン、約 700 mg のミルク・シスル、約 30 mg のグルコン酸亜鉛、約 3 mg のグルコン酸銅、約 10 µg のビタミン D3、および約 1500 µg の酢酸レチニルを含む、請求項 13 のキット。

【請求項 23】

請求項 1 記載の食餌補助剤を被験体に投与する工程を含む、被験体の食餌を補助する方法。

【請求項 24】

食餌補助剤を前記被験体に投与する際、インサイチュー（単数または複数）で、（b）、（c）および（d）を含む組成物に、（a）を添加することによって補助組成物を形成する、請求項 23 の方法。

【請求項 25】

（b）、（c）および（d）を含む食餌補助剤の組成物が、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、少なくとも 2 つの別個のグルコン酸塩、少なくとも 2 つの別個の脂溶性ビタミン、およびその組み合わせからなる群より選択される 1 またはそれより多い成分をさらに含み、そしてセスキテルペンラクトンがアルテミシニンである、請求項 23 の方法。

【請求項 26】

被験体がウイルスに感染している、請求項 23 の方法。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

ウイルスが、B型肝炎、C型肝炎、エプスタインバーウイルス、HIV、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、トルクテノウイルス、JCウイルス、およびBKウイルスからなる群より選択される、請求項26の方法。

【請求項28】

食餌補助剤を1日3回の用量で投与する、請求項24の方法。

【請求項29】

投与される食餌補助剤が、約600~1200mgのアルキルグリセロール、約600~1500mgのアルテミシニン、約600~1000mgのツクリタケまたはその抽出物、約300mgのクロロフィリン、約300mgのイデベノン、約30mgのメラトニン、約700mgのミルク・シスル、約30mgのグルコン酸亜鉛、約3mgのグルコン酸銅、約10μgのビタミンD3、および約1500μgの酢酸レチニルを含む、請求項28の方法。

10

【請求項30】

食餌補助剤の投与がウイルス負荷を減少させる、請求項26の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本発明は、一般的に、免疫系機能を増進すること、そして特に、免疫反応を増進する食餌組成物に関連し、慢性ウイルス感染を治療するためのその使用方法を含む。

20

【背景技術】

【0002】

[0002]免疫系が感染性病原体を排除することに失敗しているために感染が持続する慢性疾患が多くある。こうした疾患は、少なくとも2つの群：明らかな免疫反応があり、病原体の排除に失敗しているもの、および感染性病原体が免疫系に対して不可視であるようであり、そしてかろうじて検出可能な反応を誘導するものに分けられうる。

【0003】

[0003]第一の群に関しては、免疫反応は、しばしば、病原性の影響に部分的に関与する。例えば、攻撃的TH₂型反応と関連し、そして高いIgEレベルによって特徴付けられる病原体（例えば寄生虫感染）では、損傷は、免疫反応を通じて病原体を完全に排除するのに失敗したことによって引き起こされる。別の例は、結核およびハンセン病などのマイコバクテリウム感染であり、これらは持続する細胞内感染を生じ、細胞内でTH₁型反応は感染を封じ込めるのを補助するが、また肉芽腫形成および組織壊死も引き起こす。ウイルスの中でも、B型肝炎およびC型肝炎感染には、一般に、持続するウイルス保因および肝臓傷害が続き、肝炎（すなわち肝硬変または肝不全）または肝細胞腫（すなわち悪性肝細胞腫または肝細胞癌）による死が生じる。例えば、HIVでは、ウイルスクリアランスおよび/またはそれに続く再感染に対する防御が観察されることは非常に稀である。

30

【0004】

[0004]大部分はウイルス感染である慢性感染の第二の群に関しては、免疫反応は主に、病原体に対する免疫系の相対的「寛容」のために失敗する。一例は肝炎ウイルスであろう。ウイルスに感染すると、ウイルスは神経組織において不顕性になり、そしてその結果、病変を引き起こす可能性もあり、これがしばしば再発する。この寛容または「不可視性」は、TAP複合体に結合し、そして感染細胞の小胞体内へのペプチド輸送を阻害する、ウイルスタンパク質ICP-47によって引き起こされるようである。したがって、ウイルスペプチドは、MHCクラスI分子による免疫系に対して提示されない。

40

【0005】

[0005]B型肝炎ウイルス(HBV)またはC型肝炎ウイルス(HCV)の慢性感染は、世界中の肝硬変および肝細胞癌(HCC)の主因である。80万~140万の米国人がHBVに慢性感染し、そして270万~390万の米国人がHCVに慢性感染していると概算される。しかし、これらの数値は、米国における疾患の真の負荷を過小評価していると

50

考えられる。より現実的な概算は、約 200 万人の米国人が H B V に慢性感染し、そして 500 万人もが H C V に慢性感染しているというものである。多くの感染個体は無症候性であり、そして多くは、症候性であっても無症候性であっても、治療を求めている。

【0006】

[0006]急性 H B V または H C V 感染は、稀な例において、急性肝不全を引き起こしうる (< 1 %)。しかし、より重大な問題は慢性感染であり、これは個体の 20 % ~ 30 % で肝硬変を引き起こし、そして最終的に末期肝臓疾患または H C C を引き起こす可能性もある。多くの個体は、肝硬変または肝臓疾患の徴候または症状を発展させるまで、感染に気付かない。慢性 H B V 感染は、米国において、年間 3,000 人の死亡に関与しており、そして慢性 H C V 感染は、年間 12,000 人の死亡に関与している。したがって、慢性感染は、悲惨な結果；衰弱性の症状、生活の質の悪化、身体障害、高額の治療費、および死亡を生じる可能性もある。

10

【0007】

[0007]世界中で、世界の人口の約 3 % が H C V に感染していると概算される。現在、C 型肝炎にはワクチンは入手可能でなく、そして現在の治療様式 (例えば P E G 化インターフェロンおよびリバビリン) は、集団の約 30 ~ 60 % にしか有効でない。さらに、こうした様式は、限定されるわけではないが、発作、急性心不全および腎不全、ならびに貧血を含む、潜在的に深刻な副作用を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0008】

[0008]こうしたものとして、必要なのは、現在の療法措置の副作用を伴わない安全でそして有効な様式である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

[0009]本発明は、食餌組成物、および慢性ウイルス感染を治療するために、こうした組成物を用いる方法を記載する。

[0010]1つの態様において、混合したアルキルグリセロール、セスキテルペンラクトン、ツクリタケ (*Agaricus bisporus*) またはその抽出物、およびクロロフィリンを含む、食餌および/または療法補助組成物を開示する。1つの側面において、インサイチュ (単数または複数) (*in situ or situs*) で、セスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物に、アルキルグリセロールを添加することによって補助組成物を形成し、そしてセスキテルペンラクトンはアルテミシニンである。関連する側面において、セスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物は、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル (*milk thistle*)、少なくとも2つの別個のグルコン酸塩、少なくとも2つの別個の脂溶性ビタミン、および/またはその組み合わせを含む1またはそれより多い成分をさらに含む。さらなる関連する側面において、グルコン酸塩は亜鉛および銅である。別の関連する側面において、脂溶性ビタミンはビタミン D3 および酢酸レチニルである。

30

40

【0010】

[0011]別の側面において、組成物は、約 300 mg のイデベノン、約 30 mg のメラトニン、約 700 mg のミルク・シスル、約 30 mg のグルコン酸亜鉛、約 3 mg のグルコン酸銅、約 10 μ g のビタミン D3、および約 1500 μ g の酢酸レチニルを含む。

【0011】

[0012]1つの側面において、混合物は、約 600 ~ 1200 mg のアルキルグリセロール、約 600 ~ 1500 mg のセスキテルペンラクトン、約 600 ~ 1000 mg のツクリタケまたはその抽出物、および約 300 mg のクロロフィリンを含む。別の側面において、組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容されうる賦形剤をさらに含む。

【0012】

50

【0013】1つの側面において、組成物を溶腸コーティングカプセル中に配合する。別の側面において、組成物を溶腸コーティング錠剤中に配合する。

【0014】別の側面において、組成物は、約600～1200mgのアルキルグリセロール、約600～1500mgのセスキテルペンラクトン、約600～1000mgのツクリタケまたはその抽出物、約300mgのクロロフィリン、約300mgのイデベノン、約30mgのメラトニン、約700mgのミルク・シスル、約30mgのグルコン酸亜鉛、約3mgのグルコン酸銅、約10μgのビタミンD3、および約1500μgの酢酸レチニルを含む。

【0013】

【0015】別の態様において、アルキルグリセロール含有組成物を含む第一の容器、アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリン含有組成物を含む第二の容器、第一および第二の容器の組成物を混合するための手順を含む説明書、ならびにラベルを含むキットを開示する。

【0014】

【0016】1つの側面において、説明書は、第一および第二の容器の組成物を含む混合物を、その必要がある被験体に投与するための手順をさらに含む。別の側面において、第二の容器は、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、少なくとも2つの別個のグルコン酸塩、少なくとも2つの別個の脂溶性ビタミン、および/またはその組み合わせを含む1またはそれより多い成分をさらに含む。関連する側面において、グルコン酸塩は亜鉛および銅である。別の関連する側面において、脂溶性ビタミンはビタミンD3および酢酸レチニルである。

【0015】

【0017】1つの側面において、キットは、約300mgのイデベノン、約30mgのメラトニン、約700mgのミルク・シスル、約30mgのグルコン酸亜鉛、約3mgのグルコン酸銅、約10μgのビタミンD3、および約1500μgの酢酸レチニルを含む。

【0016】

【0018】別の側面において、混合物は、約600～1200mgのアルキルグリセロール、約600～1500mgのアルテミシニン、約600～1000mgのツクリタケまたはその抽出物、および約300mgのクロロフィリンを含む。

【0017】

【0019】1つの側面において、第一および第二の容器の組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容されうる賦形剤をさらに含む。関連する側面において、アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物を溶腸コーティングカプセル中に配合する。別の関連する側面において、アルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物を溶腸コーティング錠剤中に配合する。

【0018】

【0020】別の側面において、キットは、約600～1200mgのアルキルグリセロール、約600～1500mgのアルテミシニン、約600～1000mgのツクリタケまたはその抽出物、約300mgのクロロフィリン、約300mgのイデベノン、約30mgのメラトニン、約700mgのミルク・シスル、約30mgのグルコン酸亜鉛、約3mgのグルコン酸銅、約10μgのビタミンD3、および約1500μgの酢酸レチニルを含む。

【0019】

【0021】1つの態様において、アルキルグリセロール、セスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む食餌補助剤を被験体に投与する工程を含む、被験体の食餌を補助する方法を開示する。

【0020】

【0022】1つの側面において、被験体はウイルスに感染している。関連する側面において、ウイルスは、B型肝炎、C型肝炎、エプスタインバーウイルス、HIV、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、ヒトパピローマウイルス

10

20

30

40

50

、アデノウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、トルクテノウイルス、ＪＣウイルス、およびＢＫウイルスを含む。

【 0 0 2 1 】

[0023]別の側面において、食餌補助剤を１日３回の等しく分割した用量で投与する。関連する側面において、投与される食餌補助剤は、約 6 0 0 ~ 1 2 0 0 m g のアルキルグリセロール、約 6 0 0 ~ 1 5 0 0 m g のアルテミシニン、約 6 0 0 ~ 1 0 0 0 m g のツクリタケまたはその抽出物、約 3 0 0 m g のクロロフィリン、約 3 0 0 m g のイデベノン、約 3 0 m g のメラトニン、約 7 0 0 m g のミルク・シスル、約 3 0 m g のグルコン酸亜鉛、約 3 m g のグルコン酸銅、約 1 0 μ g のビタミン D 3、および約 1 5 0 0 μ g の酢酸レチニルを含む。別の側面において、食餌補助剤の投与はウイルス負荷を減少させる。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

【図 1】[0024]図 1 は、抗原による免疫系の活性化を例示する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

[0025]本組成物、方法、および方法論を記載する前に、本発明が、記載する特定の組成物、方法、および実験条件に限定されず、これはこうした組成物、方法、および条件が多様でありうるためであることが理解されるものとする。本明細書で用いる用語法は、特定の態様のみを記載する目的のためのものであり、そして限定することを意図されず、これは本発明の範囲が、付随する請求項においてのみ限定されるためであることもまた理解されるものとする。

20

【 0 0 2 4 】

[0026]本明細書および付随する請求項において用いた際、単数形「a」、「an」、および「the」には、背景が明らかに別に示さない限り、複数の参照物が含まれる。したがって、例えば、「組成物 (a c o m p o s i t i o n) 」に対する言及には、１またはそれより多い組成物、および／または本開示を読んだ際に、当業者には明らかとなるであろうような本明細書記載のタイプの組成物などが含まれる。

【 0 0 2 5 】

[0027]別に定義しない限り、本明細書に用いるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の一般の当業者の１人によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。修飾および変動が本開示の精神および範囲内に含まれることが理解されるであろうように、本明細書記載のものと類似のまたは同等のいかなる方法および材料を本発明の実施または試験において用いてもよい。

30

【 0 0 2 6 】

[0028]本明細書において、「補助剤」には、限定されるわけではないが、ハーブ、酵素、ビタミン、動物性油、天然存在ホルモン、薬草、動物抽出物、または食餌指向性化合物または薬剤、例えば疾患または医学的状態の治療に伝統的に用いられるものが含まれる。

【 0 0 2 7 】

[0029]本明細書において、「インサイチュー（単数または複数）」は、被験体の体内の部位に限定されることを意味する。

40

[0030]本明細書において、「療法的」は、その文法的変動を含めて、疾患または医学的状態のための治療を提供することを意味する。例えば、本明細書に記載するような組成物は、疾患または医学的状態（例えば慢性感染）と関連する少なくとも１つのパラメーターを改善する。さらに、開示するような食餌補助剤は、投与した際、ウイルス負荷を減少させる（例えば約 4 0 % ~ 5 0 %、約 5 0 % ~ 6 0 %、約 6 0 % ~ 7 0 %、約 7 0 % ~ 8 0 %、約 8 0 % ~ 9 0 %、約 9 0 % ~ 1 0 0 % 減少させるか、あるいは、ウイルス負荷を P C R および／またはイムノアッセイの検出限界まで減少させる）か、または被験体から検出可能なウイルスを一掃する。関連する側面において、ウイルス負荷の減少は、当該技術分野に知られる任意の技術によってアッセイされうる（例えば免疫学的にまたは核酸に基づくアッセイ、例えば P C R によって）。

50

【 0 0 2 8 】

[0031]本明細書において、「混合物」は、その文法的変動を含めて、1つの構成要素または組成物と、別個の構成要素または組成物を混合することによって添加されるさらなる成分を意味する。例えば、本発明のアルキルグリセロールは、本明細書に列挙するような10の他の構成要素（例えばアルテミシニン、ツクリタケまたはその抽出物、クロロフィリン、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、少なくとも2つの別個のグルコン酸塩、少なくとも2つの別個の脂溶性ビタミン、および/またはその組み合わせ）と別個に混合可能である。

【 0 0 2 9 】

[0032]本明細書において、「被験体」は、その文法的変動を含めて、実験的、療法的または他の観察的方法に曝露されるヒトまたは動物を意味する。

[0033]本明細書において、「感染性病原体」は、その文法的変動を含めて、何ごとかを達成するか、あるいは疾患などの化学的、物理的または生物学的影響を生じることが可能な任意の力、原理または物質を意味する。例えば、こうした病原体には、限定されるわけではないが、B型肝炎、C型肝炎、エプスタインバーウイルス、HIV、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、B型肝炎、トルクテノウイルス、JCウイルス、およびBKウイルスが含まれる。

【 0 0 3 0 】

[0034]現在、慢性感染の治療には、2つの主な免疫学的アプローチがある。1つは、例えばサイトカイン療法を用いて、宿主免疫反応のパターンをブーストするかまたは変化させることを試みることである。第二のアプローチは、アジュバントと組み合わせて、感染性病原体由来の抗原で免疫することによって、宿主免疫反応が「過剰装填され（supercharged）」うるかどうかを確認するため、療法的ワクチン接種を試みることである。上に言及するように、C型肝炎用のワクチンは、現在入手可能でなく、そして集団の約30～60%にしか有効でない現在の治療様式（例えばPEG化インターフェロンおよびリバビリン）は、潜在的に深刻な副作用を有する。

【 0 0 3 1 】

[0035]本発明は、免疫系の「スイッチ」を入れるための、深刻な副作用を持たない補助剤の特定の混合物を開示する。1つの側面において、本明細書に開示するような混合物は、C型肝炎ウイルス感染を30日間、そしてB型肝炎ウイルス感染を23日間逆転させることが可能である。すべてのヒト免疫系は、先天性T細胞不全の稀な症例を除いて、比較的予測可能な方式で振る舞うため、いかなるタイプまたは遺伝子型のウイルスまたは被験体であるかに関わらず、プロトコルは、100%有効でなければならない（例えばグルタチオンS-トランスフェラーゼアレルに関連する多数遺伝子形態を持つ個体で働くべきである；例えば、Kandemirら，Hepatogastroenterology（2008）55（86-87）：1729-1733を参照されたい）。さらに、感染性病原体は、抗体の体細胞超変異のため、治療に対して、突然変異しない可能性がある。

【 0 0 3 2 】

[0036]本出願の配合物は、正しい栄養素混合物で免疫系を誘導する方法を提供し、したがって、慢性ウイルス感染、例えばB型肝炎、C型肝炎、ヘルペスウイルス、エプスタインバーウイルス等に対して強力な抗体を産生可能である。1つの側面において、本発明の配合物を用いて、慢性細菌感染、例えば慢性細菌性前立腺炎、ライム病、ハンセン病等を治療することも可能である。

【 0 0 3 3 】

[0037]慢性ウイルス感染、例えばヘルペス、B型肝炎およびC型肝炎感染は、抗ウイルス薬によって調節可能であることが知られるが、こうした慢性感染が治癒する証拠はない。にもかかわらず、B型肝炎ウイルスに罹患した成人の最大90%が治療を伴わずに免疫を発展させ、そしてB型肝炎ウイルスの慢性キャリアになるのはわずか5%であることに注目すると興味深い。C型肝炎に関しては、患者の約20%がC型肝炎ウイルスに対する免疫を発

10

20

30

40

50

展させ、一方、患者の80%は、生涯に渡るC型肝炎被害者になる。

【0034】

[0038]理論によって束縛されるのではないが、多くの免疫学者は、体液性(抗体)反応は、弱いかまたは無効であり、C型肝炎、HIV、CMV、EBVおよびヘルペスウイルスに対する抗体を発展させている患者が、これらに対してなお免疫でないのはこのためであると考えている。したがって、大部分の現在の研究努力は、細胞伸介性反応および/または抗ウイルス複製アプローチに重点を置いている。

【0035】

[0039]免疫学者およびウイルス学者の間では、体の免疫系は、外来(foreign)実体(例えばウイルスまたは細菌)の二番目のわずかに異なるバージョンと遭遇した際に、先の感染に基づく免疫学的記憶を優先的に利用すると一般的に考えられている。これは、免疫系を、各抗原に対して最初に行った反応に「捕捉(trapped)」し、続く感染の間、潜在的により有効な反応を開始することを不可能にする。この状態は、「抗原原罪(Original Antigenic Sins)」として示されている。この理論は、Thomas Francisによって、1960年に提唱され、人々がなぜ、B型肝炎、C型肝炎、HIV、ヘルペス、およびHPVなどの慢性ウイルス感染を発展させるかを好適に説明するが、臨床的に証明されたことはなかった。

【0036】

[0040]ヒト免疫系は、ウイルスおよび細菌などの侵入性微生物を破壊する抗体を発展させるため、微生物を認識する、抗原提示細胞(APC)に頼る(例えば図1を参照されたい)。APCには3つのタイプ: B細胞、マクロファージおよび樹状細胞(DC)がある。B細胞およびマクロファージはどちらも永続性細胞であり、これは、大部分の期間、ヒト免疫系が、侵入性ウイルスおよび細菌を検出する主なAPCとして、これらに頼ることを意味する。不運なことに、B細胞およびマクロファージはどちらも非常に低品質のAPCである。これは、人々がなぜ慢性ウイルスおよび細菌感染を発展させるのかを説明する可能性もある; 言い換えると、理論によって束縛されるのではないが、免疫系がAPCとしてB細胞およびマクロファージに頼るのであれば、単純に、B細胞およびマクロファージによって誘導される抗体反応は、侵入者を破壊するのに十分に正確ではないため、これらは侵入者に対する免疫を発展させる可能性がより低い。

【0037】

[0041]樹状細胞は、Paul Langerhansによって、19世紀後期に最初に記載された。しかし、用語「樹状細胞」がRalph M. SteinmanおよびZanvil A. Cohnによってようやく作られたのは1973年のことであった。DCの基本的な機能のいくつかは、1980年にRalph Steinmanによって最初に報告されたが、特定の条件下で、そして一度に約3日間のみ体内に現れるのみであるこれらの細胞に関しては、現在、十分なことがわかっていない。DCは、一次免疫応答を誘導可能であり、したがって、免疫学的記憶の確立を可能にする唯一の細胞であるため、最も強力なAPCである。実際、体が活発でそして最適な免疫反応を開始するには、DC対T細胞比は1対100あればよいと概算される。

【0038】

[0042]DCは、集合レパートリーから、DCが所持する特異的ペプチド情報を認識する、稀な特異的T細胞を選択する。しかし、そのレパートリー中のT細胞の10,000~100,000のうち1つのみがこの情報に反応可能である。B細胞およびマクロファージと比較した際、DCは、抗体反応を開始するのに最も適したT細胞を選択する際、10,000~100,000倍より正確である。言い換えると、B細胞およびマクロファージと比較した際、DCは、侵入者を認識する際に、10,000~100,000倍より正確である。

【0039】

[0043]MHC(主要組織適合性複合体)クラスII分子は、マクロファージ、樹状細胞およびB細胞上にのみ見られる。MHCクラスII分子は、もっぱら、CD4+('ヘル

10

20

30

40

50

パー」) T細胞と相互作用する(再び、図1を参照されたい)。ヘルパーT細胞は、次いで、適切な免疫反応を誘発するのを補助し、こうした反応には、局所炎症および食細胞の補充による腫脹が含まれる可能性もあり、またはB細胞の活性化により、全力の抗体免疫反応を導く可能性もある。成熟DCは、常にMHCクラスIIを発現する唯一の細胞群である。MHC産物およびMHCペプチド複合体は、B細胞およびマクロファージ上よりも、DC上で10~100倍高い。したがって、DCは、B細胞およびマクロファージ細胞よりも抗体反応を活性化させる際に、10~100倍より効率的である。実際、現在、当該技術分野においては、ワクチン接種を通じた免疫は、DCがなくては起こらないと認識されている。

【0040】

[0044]免疫療法のためにDCを利用する際の1つの問題は、これらが一時的な細胞であり、つまり、体がDC放出を誘発するためには、特別な条件が必要であることである。理論によって束縛されるのではないが、侵入性微生物に対する免疫を発展させるのに失敗するものはまた、十分なDCを産生することに失敗しているはずであり、そしてしたがって、その免疫系は、感染性病原体を効果的に認識することが不可能である可能性もある。

【0041】

[0045]DCの刺激は、いかなる侵入性病原体、ウイルスまたは微生物に対しても強力な抗体を発展させる、不可欠な最初の段階に相当する可能性もある。しかし、免疫系は、侵入性ウイルスまたは細菌に対して強力な抗体を産生するためには、DCの単純なブースト以上の補助を必要とする。本発明によれば、ヒト免疫系は、4つの「スイッチ」を含有する。理論によって束縛されるのではないが、カスケード状の順序で4つのスイッチすべてが入れば、免疫系は、B型肝炎、C型肝炎、HIV、ヘルペス、HPVウイルスおよびエプスタインバーウイルス等を含む、いかなる感染性病原体に対しても強力な抗体を発展させるであろう。これによって、免疫系は、感染性病原体に対して自身を防御するために、強力な抗体を産生する非常に特別なエンハンサー(例えば栄養素)のセットを必要とすることが示唆される。言い換えると、例えばB型肝炎またはC型肝炎感染に対して免疫を発展させたヒトにおいては、これらの必要性が満たされていたことになる。しかし、慢性ウイルス感染を患うヒトに関しては、特定の必要性が満たされていなかったため、こうしたスイッチは入っていなかった。再び、理論によって束縛されるのではないが、本発明の配合物は、これらのスイッチを「入れる」ようである。

【0042】

[0046]1つの態様において、混合したアルキルグリセロール、セスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む、食餌および/または療法補助組成物を開示する。1つの側面において、インサイチュー(単数または複数)で、セスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物に、アルキルグリセロールを添加することによって補助組成物を形成し、そしてセスキテルペンラクトンはアルテミシニンである。

【0043】

[0047]ギンザメ(rat fish)および他の板鰐類(elasmobranch)魚由来の肝油には、特にアルキルグリセロールが豊富である。天然供給源において、これらは常に脂肪酸でエステル化されて見出される。化学構造は、単純に、エーテル結合でアルキル基に付着したグリセロール主鎖からなる。

【0044】

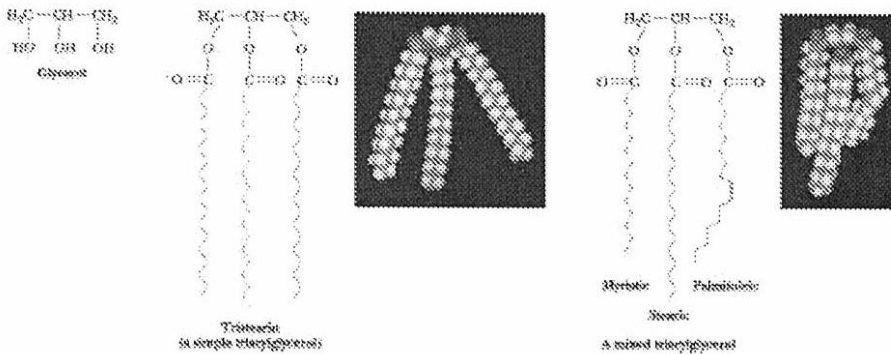
10

20

30

40

【化 1】



10

【0045】

[0048] ギンザメ (キメラ・モンスターサ (Chimera monstrosa)) は、ホシザメ (dog fish) およびサメ (shark) と同様、特徴的な薄層状の鰓によって特徴付けられる、板鰓綱のメンバーである。この魚類の肝臓由来の油は、リンパ節腫脹を治療するため、何世紀もの間、用いられてきている。これらの医学的特性の主因となる油中の物質は、アルキルグリセロールである。

【0046】

[0049] グリセロールエステルは、動物組織中に広く分布しているが、板鰓類魚の肝臓は、依然として、最も豊富な天然供給源であり続けている。

20

[0050] サメ油は、商業的に得られうる (例えば、ALKYROL、Eurohealth, Inc.、ペンシルバニア州パークサイドを参照されたい)。サメ肝油に見られる一般的な脂肪アルコールは、キミルアルコール、パチルアルコールおよびセラキルアルコールである。商業的供給源の主な成分は、スクアラミン、20%アルキルグリセロール、スクアレノ、オメガ-3オイル、遊離脂肪酸、ビタミンE、Fe、Zn、およびCuを含有してもよい。合成アルキルグリセロールが生成されてきており、そしてアジュバント特性 (例えば Acevado ら、Vaccine (2006) 24 (Supp. 2) : 532-533 を参照されたい; また、米国特許第4,173,641号もまた参照されたい)、ならびに抗癌特性を所持することが示されてきている。

【0047】

30

[0051] アルキルグリセロールは、強力なマクロファージ刺激剤である。少量のアルキルグリセロールをマウスに投与すると、治療5日後、Fc 仲介性摂取活性に関するマクロファージ活性化が増進する (Yamamoto ら、Can Res (1998) 48 : 6044-649)。

【0048】

[0052] 植物は、アルキルグリセロールをグリセロールリン脂質中間体に変換可能であり、これが抗ウイルス活性を有することが知られる (例えば、Mangold ら、Lipids (1991) 26 (12) : 1086-1092 を参照されたい)。

【0049】

[0053] 本発明は、ウイルス感染を治療するための有効な混合物として、本明細書に列挙するような他の成分と組み合わせたアルキルグリセロールの使用を開示する。本明細書に開示するように、アルキルグリセロールを、約100~200mg、約300~600mg、約600~1200mg、約1200~1500mg および約1500~2000mg のアルキルグリセロールとして投与してもよい。

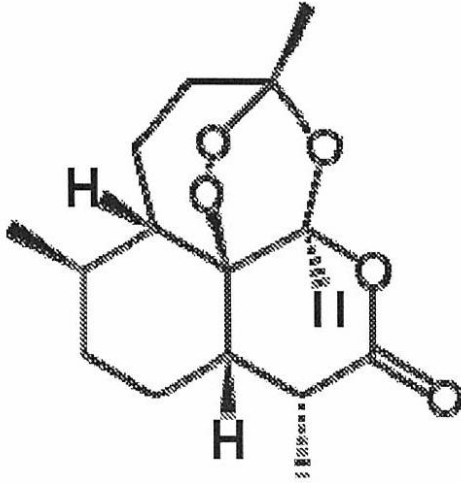
40

【0050】

[0054] キンガオス (qinghaosu) としても知られるアルテミシニン、およびその誘導体は、熱帯熱マラリア (falciparum malaria) に対するすべての現在の薬剤のうち、最も迅速な作用を所持する薬剤群である。

【0051】

【化 2】



10

アルテミシニン

【 0 0 5 2 】

[0055]アルテミシニン誘導体を含む治療（アルテミシニン併用療法、A C T）は、現在、熱帯熱マラリアに関する世界規模で標準的な治療である。出発化合物、アルテミシニン（セスキテルペンラクトン）は、伝統的中国医学において記載されるハーブである植物クソニンジン（*Artemisia annua*）より単離されるが、通常は化学的に修飾され、そして他の薬剤と組み合わせられる。

20

【 0 0 5 3 】

[0056]マラリア原虫が該薬剤に対する耐性を発展させつつある徴候があるため、単一療法として、単独での該薬剤の使用は、WHOによって明確に抑制されている。アルテミシニンを含む併用療法は、マラリアに関して好ましい治療であり、そして効果的でありそしてそれとともに患者においてよく許容される。該薬剤はまた、三日熱マラリア（*vivax malaria*）においてますます用いられるとともに、癌治療における研究のトピックとなっている。

30

【 0 0 5 4 】

[0057]本発明は、ウイルス感染を治療するための有効な混合物として、アルキルグリセロールおよび本明細書に列挙するような他の成分と組み合わせたアルテミシニンの使用を開示する。本明細書に開示するように、アルテミシニンを、約100～600mg、約600～1500mg、または約1500～2000mgのアルテミシニンとして投与してもよい。

【 0 0 5 5 】

[0058]多様に、マッシュルーム（common mushroom）、ボタン（button）マッシュルーム、ホワイトマッシュルーム、テーブルマッシュルーム、クレミニ（Cremini）、シャンピニオン（Champignon）マッシュルーム、クリミニ（crimini）マッシュルーム、スイスブラウンマッシュルーム、ローマブラウンマッシュルーム、イタリアブラウン、イタリアマッシュルーム、または栽培マッシュルームとしても知られるツクリタケは、欧州および北米の草原原産の食用担子菌（basidiomycete）のキノコである。ツクリタケは、70を超える国々で栽培されており、そして世界中で最も一般的であり、そして広く消費されるキノコの1つである。

40

【 0 0 5 6 】

[0059]これらのマッシュルームは、特にUV照射されると、多量のビタミンDを含有しうる。ツクリタケはまた、リノール酸とコンジュゲート化したナトリウム、カリウム、およびリン、ならびに酸化防止剤も含有する。さらに、テーブルマッシュルームは、ありうる免疫系増進特性を所持することが示されてきている。in vitro研究によって、

50

マッシュルームが樹状細胞機能を増進させることが立証された（例えば、Renら, J Nutr (2008) 128(3): 544-550を参照されたい）。

【0057】

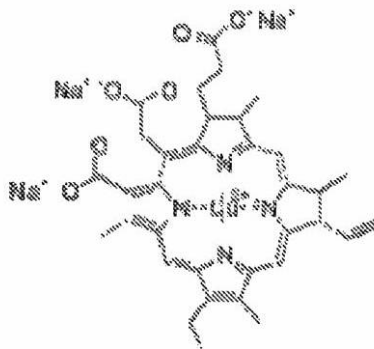
[0060]本発明は、ウイルス感染を治療するため、有効な混合物として、アルキルグリセロール、アルテミシニン、および本明細書に列挙する他の成分と組み合わせたツクリタケの使用を開示する。本明細書に開示するように、ツクリタケ（またはその抽出物）を、約100～600mg、約600～1000mg、または約1000～2000mgのツクリタケとして投与してもよい。

【0058】

[0061]クロロフィリンは、クロロフィルの半合成誘導体であり、アニオンと会合しているカチオンの同一性が異なる、非常に関連した水溶性塩の群の任意の1つを指す。最も一般的な型は、食品添加物として、そして代替医薬において用いられる、ナトリウム/銅誘導体である。クロロフィリンは、失禁、人工肛門造設および類似の処置と関連する匂い、ならびに体臭一般を減少させることを意図される、いくつかの内服調製物中の活性成分である。クロロフィリンはまた、創傷、傷害、または他の皮膚状態の治療および匂い制御の両方に有用だと言われる、局所調製物としても入手可能である。クロロフィリンは、緑色植物、イラクサ(nettle)、ハウレンソウまたは草からも抽出される。

【0059】

【化3】



クロロフィリン

【0060】

[0062]本発明は、ウイルス感染を治療するための有効な混合物として、アルキルグリセロール、アルテミシニン、ツクリタケおよび本明細書に列挙する他の成分と組み合わせたクロロフィリンの使用を開示する。本明細書に開示するように、クロロフィリンを、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mgまたは約600mgのクロロフィリンとして投与してもよい。

【0061】

[0063]1つの態様において、セスキテルペンラクトン（例えばアルテミシニン）、ツクリタケ（またはその抽出物）、およびクロロフィリンと混合してアルキルグリセロールを含む組成物を開示する。1つの側面において、混合物には、本質的に、約600～1200mgのアルキルグリセロール、約600～1500mgのアルテミシニン、約600～1000mgのツクリタケまたはその抽出物、および約300mgのクロロフィリンが含まれる。

【0062】

[0064]上記構成要素に加えて、混合物は、イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、少なくとも2つの別個のグルコン酸塩、少なくとも2つの別個の脂溶性ビタミン、および/またはその組み合わせを含有してもよい。関連する側面において、グルコン酸塩は亜鉛および銅である。

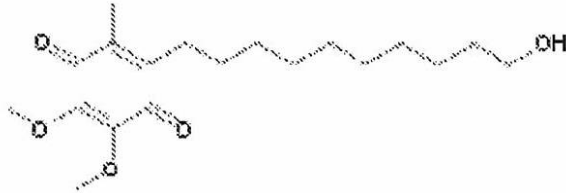
【0063】

[0065]イデベノン（例えば商品名CATENAおよびSOVRIMA）は、実験薬剤で

あり、最初は、アルツハイマー病および他の認知不全の治療のために開発された。これは限定された成功しか収めなかった。近年、該薬剤は、フリードライヒ失調症およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む神経筋疾患の治療のために研究され始めている。化学的には、イデベノンは、キノンファミリーの有機化合物である。イデベノンを含有する食餌補助剤を含むコエンザイムQ10 (CoQ10) の合成類似体は、CoQ10の強力な型として使用可能であるため、商業的にも販売促進されている。

【0064】

【化4】



イデベノン

10

【0065】

[0066] ミルク・シスル (シリブム・マリアヌム (Silybum marianum)) は、ヒナギク (daisy) 科 (キク科 (Asteraceae)) の開花性植物である。これらは欧州の地中海地方、北アフリカおよび中東原産である。名称「ミルク・シスル」は、葉の2つの特徴に由来する：これらには白い斑点があり、そしてこれらは乳状樹液を含有する。

20

【0066】

[0067] ミルク・シスルの種子は、慢性肝臓疾患を治療し、そして毒素に対して肝臓を防御するために、2000年以上に渡って用いられてきている。ミルク・シスルの生理学的効果、療法特性およびありうる医学的使用に関してますます多くの研究がなされてきている。活性成分 (シリマリン) は、フラボノリグナン (最も一般的にはシリピン) から作製されている。シリマリンは、腸肝再循環を経て、これにより、肝臓におけるよりも肝細胞においてより高い濃度を生じる。抗炎症性を考慮する際、ミルク・シスルは、リンパ球増殖、INFガンマ、IL-4、およびIL-10を増加させる。米国において、ミルク・シスルは、ウイルス感染を治療するために用いられる。しかし、現在まで証拠は一貫性がないかまたは限定されている (例えば、Rainone, Am Family Physician (2005) 72 (7): 1285-1288を参照されたい)。1つの側面において、本発明の混合物には、約300mgのイデベノン、約30mgのメラトニン、約700mgのミルク・シスル、約30mgのグルコン酸亜鉛、約3mgのグルコン酸銅、約10μgのビタミンD3、および約1500μgの酢酸レチニルがさらに含まれる。

30

【0067】

[0068] 経口投与のため、本明細書に開示するような組成物の構成要素を、錠剤、水性または油性懸濁物、分散可能粉末または顆粒、マイクロビーズ、エマルジョン、硬または軟カプセル、シロップまたはエリキシル内に取り込んでもよい。組成物の構成要素はまた、別個に投与してもよく、例えばセスキテルペンラクトン、ツクリタケまたはその抽出物、およびクロロフィリンを含む組成物と、アルキルグリセロールを別個に混合する。薬学的に許容されうる組成物の製造のため、当該技術分野に知られる任意の方法にしたがって、組成物を調製してもよいし、そしてこうした組成物は、1またはそれより多い以下の剤：甘味料、フレーバー剤、着色剤および保存剤を含有してもよい。錠剤製造に適した非毒性の薬学的に許容されうる賦形剤と混合された活性成分を含有する錠剤が許容されうる。

40

【0068】

[0069] 句「薬学的におよび/または薬理的に許容されうる」は、適切であるように被験体に投与した際、不都合な、アレルギー性のおよび/または他の厄介な反応を生じない

50

、分子実体および／または組成物を指す。さらに、「薬学的に許容されうる」は、剤が、配合物の他の成分と適合するという意味で許容可能でなければならない。こうした賦形剤には、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンおよびアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクが含まれる。錠剤はコーティングされていなくてもよいし、あるいは胃腸管における分解および吸収を遅延させ、そしてそれによってより長い期間に渡って、持続した作用を提供するように、既知の技術でコーティングされてもよい。例えば、時間遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはステアリン酸グリセリルを、単独でまたはワックスとともに使用してもよい。

10

【0069】

[0070]本発明の別の態様は、組成物の溶腸コーティング型を含む薬学的組成物である。当該技術分野に周知の任意の薬学的配合物は、溶腸コーティングでコーティングされていてもよい。1つの態様において、配合物は、錠剤、カプセルまたはマイクロビーズである。

【0070】

[0071]溶腸コーティングは、胃の酸性環境において、錠剤、カプセルまたはマイクロビーズの分解を防止しうる。その代わりに、このコーティングは、より中性pHである小腸において溶解する。こうした溶腸コーティング組成物は、本明細書にその全内容が援用される、Bauerら, Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials, CRC Press, ワシントンDC, 1998によって記載される。

20

【0071】

[0072]経口使用のための配合物はまた、活性成分（単数または複数）が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンとともに混合される硬ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分（単数または複数）が水または油媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして、提示されうる。

30

【0072】

[0073]本発明において、水性組成物を用いてもよく、そしてこうした組成物は、薬学的に許容されうるキャリアーおよび／または水性媒体中に溶解され、そして／または分散された、有効量の療法的化学化合物またはその薬学的に許容されうる塩を含む。

【0073】

[0074]本明細書において、「薬学的に許容されうるキャリアー」には、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および／または抗真菌剤、等張性および／または吸収遅延剤および／または同等のものが含まれる。薬学的活性物質のためのこうした媒体および／または剤の使用は、当該技術分野に周知である。任意の慣用的な媒体および／または剤が活性成分と適合しない場合を除いて、療法的組成物におけるその使用が意図される。補助性活性成分もまた、組成物に取り込まれうる。投与のため、調製物は、生物学標準のFDA局によって必要とされるように、無菌性、発熱原性、一般的な安全性および／または純度標準を満たしうる。

40

【0074】

[0075]生物学的物質を徹底的に透析して、望ましくない小分子量分子を取り除き、そして／または適切な場合、望ましいビヒクル内により容易に配合するために、凍結乾燥させてもよい。活性構成要素および／または成分として、有効量の療法剤を含有する水性組成物の調製は、本開示に鑑みて、当業者にはわかるであろう。典型的には、こうした組成物を溶液および／または懸濁液として調製してもよいし；投与前、液体の添加に際して、溶液および／または懸濁液を調製するために用いるのに適した固体型もまた調製してもよい

50

し；そして／または調製物をまた乳化してもよい。

【0075】

[0076]使用に適した薬学的型には、無菌水溶液および／または分散物；ゴマ油、ピーナツ油および／または水性プロピレングリコールを含む配合物；ならびに／あるいは、無菌溶液および／または分散物の即時の調製のための無菌粉末が含まれる。これは、製造および／または保存条件下で安定でなければならず、そして／または微生物、例えば細菌および／または真菌の混入作用に対して維持されなければならない。

【0076】

[0077]遊離塩基および／または薬理学的に許容されうる塩としての活性化化合物の溶液は、界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースと適切に混合された水の中で調製可能である。また、グリセロール、液体ポリエチレングリセロール、および／またはその混合物中で、ならびに／あるいは油中で、分散物を調製可能である。保存および／または使用の通常の条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するため、保存剤を含有する。

10

【0077】

[0078]本発明の療法剤を、中性および／または塩型で組成物に配合してもよい。薬学的に許容されうる塩には、酸付加塩、および／または無機酸、例えば塩酸および／またはリン酸、および／または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸、および／または同等のもので形成されるものが含まれる。遊離カルボキシル基で形成される塩もまた、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、および／または水酸化第二鉄、および／または有機塩基、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカイン、および／または同等のものに由来してもよい。

20

【0078】

[0079]キャリアーはまた、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および／または液体ポリエチレングリコール、および／または同等のもの）、その適切な混合物、および／または植物油を含有する、溶媒および／または分散媒体であってもよい。コーティング、例えばレシチンを使用することによって、分散の場合は必要な粒子サイズを維持することによって、そして／または界面活性剤を使用することによって、適切な流動性を維持してもよい。微生物作用の防止は、多様な抗細菌および／または抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル、および／または同等のものによって達成されてもよい。いくつかの場合、等張剤、例えば糖および／または塩化ナトリウムが含まれることが好ましいであろう。組成物の持続吸収は、組成物中で、吸収を遅延させる剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよび／またはゼラチンを用いることによって達成可能である。

30

【0079】

[0080]必要に応じて、上記に列挙する多様な他の成分と、適切な溶媒中の必要な量の活性化化合物を取り込むことによって、無菌溶液を調製する。一般的に、多様な無菌活性成分を、基本的分散媒体および／または上に列挙するものから必要な他の成分を含有する無菌ビヒクル内に、多様な滅菌活性成分を取り込むことによって、分散物を調製する。無菌溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製の好ましい方法は真空乾燥および／または凍結乾燥技術であり、該技術は、先の無菌ろ過溶液由来の任意のさらなる望ましい成分が加わった、活性成分の粉末を生じる。

40

【0080】

[0081]配合したら、投薬配合物と適合する方式で、そして／または療法的に有効であるような量で、溶液を投与するであろう。配合物は、多様な投薬型、例えば上記の溶液タイプで容易に投与される。

【0081】

[0082]本発明の療法キットは、開示するような構成要素の療法剤を含むキットである。こうしたキットは、一般的に、適切な容器手段中に、療法剤（単数または複数）の薬学的に許容されうる配合物を含有するであろう。キットは、単一の容器手段を有してもよく、

50

そして／または、各化合物のための別個の容器手段を有してもよい。キットはまた、投与のための／構成要素を混合するための説明書も含有してもよい。説明書は、パンフレット、ＣＤ、または他のコンピュータ読み取り可能媒体であってもよい。さらに、説明書は、ダウンロード可能な内容を含有してもよい、ウェブサイトに関する情報を提供してもよい。

【 0 0 8 2 】

[0083] 以下の実施例は、例示することを意図されるが、限定することは意図されない。

【 実施例 】

【 0 0 8 3 】

[0084] 実施例 1 食餌補助剤の調製

10

[0085] 配合物は、２つの部分の 1 1 の成分からなる：

[0086] 第一の部分は、１日３回の分割用量の 6 0 0 m g ～ 1 2 0 0 m g のアルキルグリセロールからなる。アルキルグリセロールはサメ肝油から抽出され、そして残りの 1 0 の成分と混合してはならない。本実施例の目的のため、アルキルグリセロールをサメ肝油（軟ゲル）の形で送達し、ここでサメ油、各 1 0 0 0 m g は、2 0 0 m g のアルキルグリセロールを含有する。

【 0 0 8 4 】

[0087] 第二の部分は、効力が胃酸によって影響を受けないことを確実にするため、溶腸コーティングカプセルまたは錠剤中にある、以下の 1 0 の成分からなる。

- a . １日３回の分割用量にしたアルテミシニン 6 0 0 m g ～ 1 5 0 0 m g
- b . １日３回の分割用量にしたイデベノン 3 0 0 m g
- c . １日３回の分割用量にしたツクリタケ 6 0 0 m g ～ 1 0 0 0 m g
- d . １日３回の分割用量にしたクロロフィリン 3 0 0 m g
- e . １日３回の分割用量にしたメラトニン 3 0 m g
- f . １日３回の分割用量にしたミルク・シスル 7 0 0 m g
- g . １日３回の分割用量にしたグルコン酸亜鉛 3 0 m g
- h . １日３回の分割用量にしたグルコン酸銅 3 m g
- i . １日３回の分割用量にしたビタミン D 3 1 0 μ g
- j . １日３回の分割用量にした酢酸レチニル 1 5 0 0 μ g

20

[0088] アルキルグリセロール、アルテミシニン、ツクリタケおよびクロロフィリンは、コア成分を形成する。これらの４つの成分のうちいずれか１つがなくても、全配合物は、効果的に働かない可能性がある。イデベノン、メラトニン、ミルク・シスル、グルコン酸亜鉛、グルコン酸銅、ビタミン D 3 および酢酸レチニルは、一緒に、配合物の有効性を増進する。各個体の免疫系は、いくつかの観点で特有であるため、これらの 7 つの成分は、易感染性の、抑圧された、または過剰に制御された免疫系を持つ患者が、配合物によりよく反応することを可能にする。

30

【 0 0 8 5 】

[0089] 実施例 2 配合物の有効性の臨床例

[0090] 組成物を上記のように配合し、そして別に示さない限り、列挙したように投与する。

40

【 0 0 8 6 】

[0091] 慢性肝炎感染を示す 5 人（２人の男性および３人の女性）の成人ボランティア（年齢 4 1 ～ 5 7 歳の範囲）をこれらの研究に用いた。ボランティアは、包括的インフォームド Consent 文書にサインした。ウイルス負荷を P C R によって決定し、そして再び、免疫学的方法によって確認した。

【 0 0 8 7 】

[0092] 提示および結果を表 1 に列挙する

表 1 . 結果

【 0 0 8 8 】

【表 1】

治療	患者番号	提示	治療前のウイルス 負荷 IU/ml	治療後のウイルス負 荷（治療後の日数）
1	P103152	HCV	109,570	<615 (30)
2	CS2716369	HBV	2,554,914	6,203 (84)
3	P110168	HBV	913	HBsAg 陰性 : (23)
4	1904232289	HCV	92,152	4,192 (120)
5	1903034858	HCV	5,862,749	3,525,005 (90)

10

【 0 0 8 9 】

[0093] 1) 本実施例において、C型肝炎ウイルスカウントは、約30日間で、615 IU/mL未満に低下した。治療前、ウイルスカウントは109,570 IU/mLであった。

【 0 0 9 0 】

[0094] 2) 本実施例において、B型肝炎ウイルスカウントは、84日間で、2,554,914 IU/mLから6,203 IU/mLに低下した(84日間で99.76%低下した)。

20

【 0 0 9 1 】

[0095] 3) 本実施例において、低ウイルスカウントを持つ慢性B型キャリアー(HBsAg陽性)は、補助剤混合物を摂取して23日後、非キャリアー(HBsAg陰性)になった。(非常に低いウイルスカウントであっても、HBsAgは、300~数千の範囲であると予期される。)

[0096] 4) 本実施例において、C型肝炎ウイルスカウントは、120日間で、92,152 IU/mLから4,192 IU/mL未満に低下した(120日間で96%低下した)。

【 0 0 9 2 】

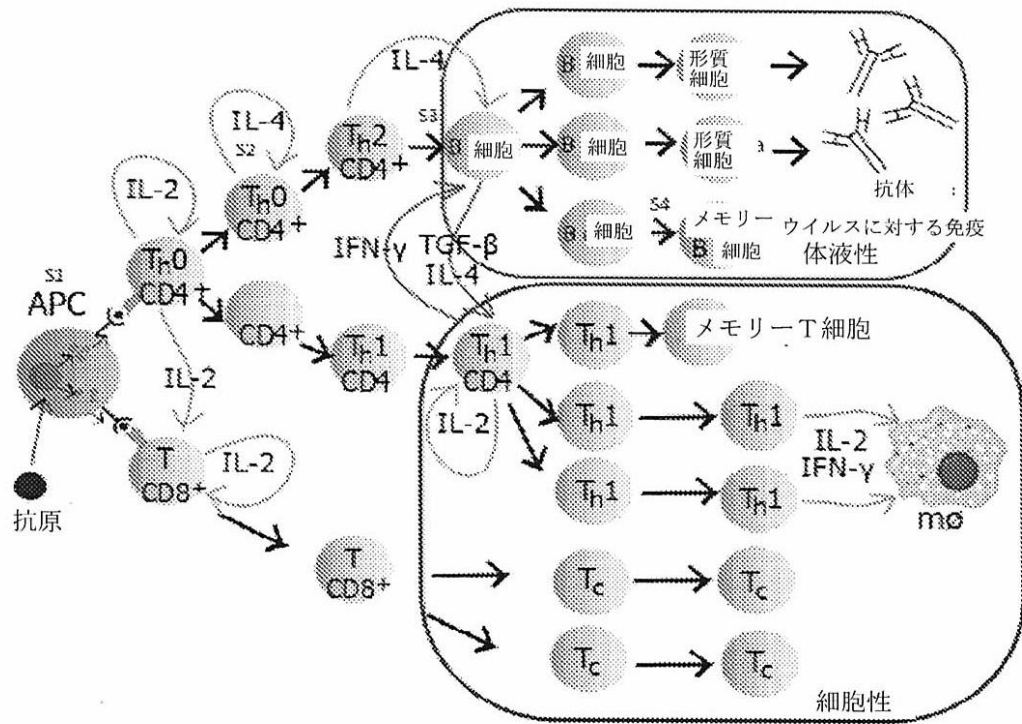
[0097] 5) 本実施例において、C型肝炎ウイルスカウントは、約90日間で、5,862,749 IU/mLから3,525,005 IU/mLに低下した(90日間で40%低下した)。

30

【 0 0 9 3 】

[0098] 本発明は、上記実施例に言及して記載されてきているが、本発明の精神および範囲内に、修飾および変動が含まれることが理解されるであろう。したがって、本発明は以下の請求項によってのみ限定される。

【図 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/51508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/715, 35/74; A61P 31/12 (2010.01) USPC - 424/93.4; 514/54 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) IPC- A61K 31/715, 35/74; A61P 31/12 (2010.01); USPC- 424/93.4; 514/54 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/61; Patents and NPL Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DialogClassic (US Pat. PgPub, EPO, JPO, DERWENT: classification, keyword), GoogleScholar; search terms: dietary, supplement, nutraceutical, agaricus, bisporus, mushroom, chlorophyll, sesquiterpene, lactone, glycerol, alkylglycerol, glycerin, glyceritol, artemisis, qinghausu, gluconic, gluconate, dextronic, salt, acid, ldebenone, melatonin, retinyl, can		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0004302 A1 (CYR) 01 January 2009 (01.01.2009), para [0035], [0038], [0042], [0111], [0156], [0195]-[0199], [0217], [0233], [0258]-[0260]; Table 6	1-30
Y	WO 2008/140335 A1 (KANWAR et al.) 20 November 2008 (20.11.2008), para [0018], [0146], [0191], [0211], [0212], [0219], [0220]	1-30
Y	US 2008/0299220 A1 (TAMARKIN et al.) 04 December 2008 (04.12.2008), para [0012], [0191], [0387], [0435], [0568], [0659]	4-7, 11, 15-18, 22, 29
Y	ASRES et al. "Naturally derived anti-HIV agents." Phytotherapy Research [online], July 2005 [Retrieved on 2010-11-14], Vol 19, Iss. 7, pp. 557-581, Retrieved from the Internet: <URL: http://onlinelibrary.wiley.com>, especially pg 557, 558, 573, 574	27, 30
A	US 2009/0089167 A1 (BOGHANI et al.) 02 April 2009 (02.04.2009), entire document	1-30
A	WO 2008/079030 A1 (KANWAR et al.) 03 July 2008 (03.07.2008), entire document	1-30
A	US 2007/0219158 A1 (AOKI et al.) 20 September 2007 (20.09.2007), entire document	1-30
A	US 2006/0062859 A1 (BLUM et al.) 23 March 2006 (23.03.2006), entire document	1-30
A	WO 03/086267 A2 (AUSEC) 23 October 2003 (23.10.2003), entire document	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 14 November 2010 (14.11.2010)		Date of mailing of the international search report 07 DEC 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/409 (2006.01)	A 6 1 K 31/409	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/191 (2006.01)	A 6 1 K 31/191	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/593 (2006.01)	A 6 1 K 31/593	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 36/07 (2006.01)	A 6 1 K 35/84	A
A 6 1 K 36/28 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	T
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 J 3/07 (2006.01)	A 6 1 J 3/07	D

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 サム・ブーン・アン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 1 7 4 8 , ローランド・ハイツ, ローガン・コート 1 9 4 5
6

Fターム(参考) 4C047 BB35 CC30 NN14

4C076 AA60 BB01 CC35 FF25

4C086 AA01 AA02 BC13 CA01 CB04 DA14 MA03 MA04 MA07 MA08
MA09 MA37 MA52 NA14 ZB33 ZC75

4C088 AA07 AB26 AC04 AC17 MA08 MA37 MA52 NA14 ZB33 ZC75

4C206 AA01 AA02 CB27 DA02 DB04 DB06 DB07 DB48 DB51 MA03
MA04 MA11 MA14 MA16 MA17 MA22 MA57 MA72 NA14 ZB33
ZC75