

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4194366号
(P4194366)

(45) 発行日 平成20年12月10日 (2008.12.10)

(24) 登録日 平成20年10月3日 (2008.10.3)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 K 31/155

請求項の数 19 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-567317 (P2002-567317)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月22日 (2002.2.22)
 (65) 公表番号 特表2004-526713 (P2004-526713A)
 (43) 公表日 平成16年9月2日 (2004.9.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/001890
 (87) 国際公開番号 W02002/067951
 (87) 国際公開日 平成14年9月6日 (2002.9.6)
 審査請求日 平成16年4月22日 (2004.4.22)
 (31) 優先権主張番号 101 08 851.5
 (32) 優先日 平成13年2月23日 (2001.2.23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 503307545
 レスプロテクト ゲーエムベーハー
 ドイツ連邦共和国、O 1 3 0 7 ドレスデ
 ン、フィドラストラッセ 3 4
 (74) 代理人 100104156
 弁理士 龍華 明裕
 (74) 代理人 100118005
 弁理士 飯山 和俊
 (74) 代理人 100143502
 弁理士 明石 英也
 (74) 代理人 100138128
 弁理士 東山 忠義
 (74) 代理人 100112520
 弁理士 林 茂則

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 伝染病の無耐性治療のための 5-置換型ヌクレオシド及び/又はプロドラッグの使用

(57) 【特許請求の範囲】

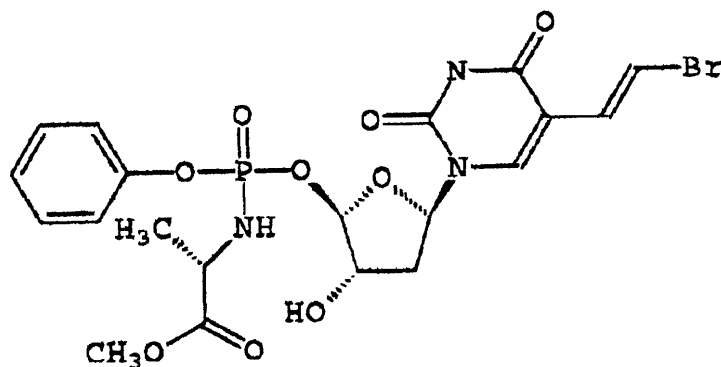
【請求項 1】

細菌又は原生動物により起因される伝染病の無耐性治療のための薬又は配合調製を生成するべく、少なくとも 1 つの作用物質とともに 5-置換型ヌクレオシドを使用するための使用方法であって、

前記 5-置換型ヌクレオシドは、(E)-5-(2-プロモビニル)-2-デオキシウ
 リジン (BVDU)、その塩、及びそのプロドラッグから選択され、

前記プロドラッグとしては、[化 1] の化合物が使われる、使用方法。

【化 1】



10

【請求項 2】

前記 5-置換型ヌクレオシド及び作用物質は、単一の製剤であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 3】

前記 5-置換型ヌクレオシド及び作用物質は、別途の製剤であることを特徴とする請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 4】

細菌性伝染病の無耐性治療のための前記作用物質として抗生剤が使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載の使用方法。

20

【請求項 5】

前記細菌は、プロテウス細菌、大腸菌、連鎖球菌、及び葡萄状球菌の群から選択されることを特徴とする請求項 4 に記載の使用方法。

【請求項 6】

マラリア原虫により起因されるマラリア又は異なる感染の無耐性治療のための前記作用物質として抗生剤及び／又は抗感染剤が使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載の使用方法。

【請求項 7】

前記抗生剤及び／又は抗感染剤は 4-アミノキノリンであることを特徴とする請求項 6 に記載の使用方法。

30

【請求項 8】

前記抗生剤及び／又は抗感染剤はキニン誘導剤であり、前記キニン誘導剤は、クロロキン、アモジアキン、メパクリン、及びソントキンの群から選択されることを特徴とする請求項 6 に記載の使用方法。

【請求項 9】

マラリア原虫に起因するマラリア又は異なる感染の無耐性治療のための前記作用物質として抗葉酸が使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載の使用方法。

40

【請求項 10】

前記抗葉酸は、ピリメタミン、クロログアニド、スルホン、及びスルホンアミドの群から選択されることを特徴とする請求項 9 に記載の使用方法。

【請求項 11】

リーシュマニア症の無耐性治療のための前記作用物質として化学療法、抗生剤及び／又は抗感染剤が使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載の使用方法。

【請求項 12】

前記化学療法としてメトトレキセートが使用されることを特徴とする請求項 11 に記載の使用方法。

50

【請求項 1 3】

前記 5－置換型スクレオシドは、血液の濃度が 0.01 乃至 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のうちにある濃度において使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 2 のいずれかに記載の使用方法。

【請求項 1 4】

前記 5－置換型スクレオシドは、血液の濃度が 0.05 乃至 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のうちにある濃度において使用されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の使用方法。

【請求項 1 5】

前記作用物質は、伝染病について標準である濃度において使用されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 4 のいずれかに記載の使用方法。

10

【請求項 1 6】

注射で、経口で、直腸で、鞘膜内で、鼻腔内で及び／又は局所的な適用により投与が行われることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 5 のいずれかに記載の使用方法。

【請求項 1 7】

付加の添加剤が、水性及び非水性溶媒、安定剤、懸濁剤、分散剤及び湿潤剤の群から選択されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 6 のいずれかに記載の使用方法。

【請求項 1 8】

付加の添加剤が、ポリエチレン・グリコール、着色剤及び芳香剤の群から選択されることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 7 のいずれかに記載の使用方法。

20

【請求項 1 9】

微細な粉末、粉末、懸濁物、溶液、乳液、軟膏又はペーストの形態である製剤によることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 1 8 のいずれかに記載の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

薬治療に関連した耐性の発達は、微生物、動物及び植物の一般的な防御メカニズムを意味する。人間において、このような防御メカニズムは腫瘍において発見される。一般的に、特定遺伝子の増殖（増幅）は、耐性発達を誘導する。このような遺伝子増幅により、薬の効果を直接的又は間接的に減少させる遺伝子生成物の過剰生産が発生する。マラリア原虫（マラリアの病原体）及びリーシュマニア（皮膚を害するリーシュマニア病の病原体である鞭毛虫）の耐性発達は、部分的には、人間の腫瘍においてのような遺伝子の増幅に基づいている。

30

【0002】

細菌内における遺伝子増殖が耐性を誘導するという事実は、プロテウス細菌、大腸菌、連鎖球菌、及び葡萄状球菌を通して成功的に証明されてきた。全てが尿道（泌尿器官）感染の重要な病原菌及び病原体である（非特許文献 1）。遺伝子増殖の基礎となるメカニズムである組換えは、耐性発達を誘導し得る。このような形態の耐性発達は、全ての細菌類型において例外なしに明白に立証されてきただけでなく、現在まで考察されてきた人間の腫瘍及び全ての有機体にも適用される。

【0003】

40

マラリアは、マラリア原虫類型の原生動物による感染を表す総体の用語である。化学療法に対するマラリア原虫の耐性及び殺虫剤に対するアノフェレス蚊の耐性の増加により、状況はますます悪化している。両方の耐性は、遺伝子増殖／組換えによりもたらされ得る。

【0004】

4－アミノキノリン（クロロキン、アモジアキン、メパクリン、及びソクタキン）は、抗マラリア薬剤として使用される。これらは、キニンの類似物である。更に、2つの群の抗葉酸剤が存在する。一つはジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）抑制剤（ピリメタミン及びクロログアニド）であり、他の一つはスルホンとスルホンアミドである。したがって、耐性は、DHFR 遺伝子の増殖の結果として生じ得る（コーマン及びリュー，1989；

50

コーマン及びリュー，１９９０；タナカ等，１９９０ a；タナカ等，１９９０ b；ワタナベ及びインセルバーク，１９９４）。“多薬耐性”遺伝子の増殖は、同様に重要である（フート等，１９８９）。p f m d r 1 遺伝子の増殖は、例えば、メフロキン、ハロファントリン、及びキニンに対する耐性に繋がる（ウィルソン等，１９８９；コーマン等，１９９４）。化学療法に対するマラリア原虫の耐性及び殺虫剤に対するアノフェレス蚊の耐性の増加により、状況はますます悪化している。両方の耐性は、遺伝子増殖／組換えによりもたらされ得る。マラリア原虫の耐性の発達は、化学療法によって誘導される遺伝子増殖の防止により予防されるようにしている。

【０００５】

リーシュマニア症は、リーシュマニア（鞭毛虫類の細胞内に寄生する原生動物）、及びサシチョウバエ（砂蚊）により移転する伝染病に起因する。化学療法に対する耐性は、腫瘍の化学耐性の役割をもする一部遺伝子の増殖に基づいている（ウェレット及びボースト，１９９１；グロンディン等，１９９８；アラナ等，１９９８；ヘイムル及びウェレット，１９９８；カンディング等，１９９９）。耐性の発達は、化学療法によって誘導される遺伝子増殖／組換えの防止により予防されるようにしている。

10

【０００６】

細胞増殖抑制治療中に耐性発達を抑制するために５－置換型ヌクレオシドを使用することは、既に〔特許文献１〕から知られている。

【特許文献１】独国特許出願公開第１９５ ４５ ８９２号

【非特許文献１】ロメロ・アンド・パラシウス、円核生物内における遺伝子増殖及びゲノム可塑性、Ann. Rev. Genet. 1997

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

従って、本発明の課題は、細菌又は原生動物から起因する伝染病の無耐性治療を可能にすることである。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

この課題は、請求項１の特徴を有する包括的な使用により達成され得る。次の下位請求項２乃至２０は、有利な発達を示す。

30

【０００９】

細菌又は原生動物から起因する感染群からの伝染病に対する無耐性治療は、伝染病に対抗する作用物質と共に、５－置換型ヌクレオシド及び／又はそのプロドラッグが投与されながら行われる。

【００１０】

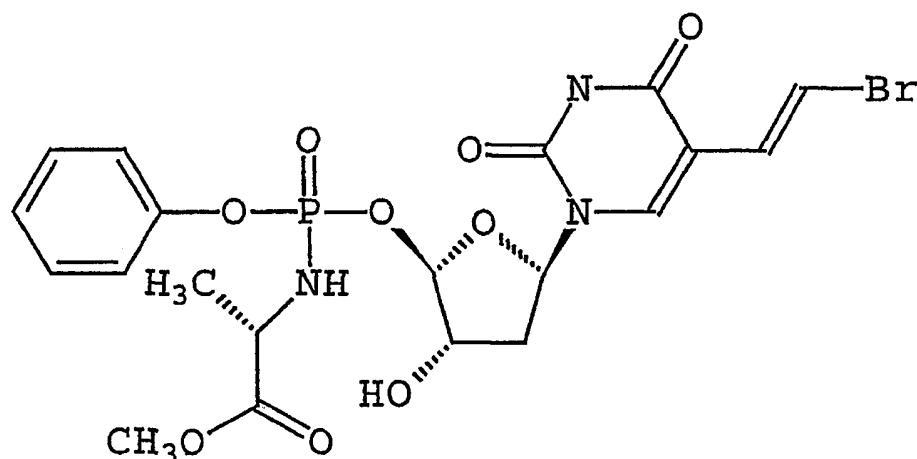
それによって、作用物質、及び５－置換型ヌクレオシド又はそのプロドラッグは、一つの単一形態及び組合調製品としての別の形態で現れ得る。同時的、個別的、又は一時個別的应用が発生されることができ。

【００１１】

５－置換型ヌクレオシドは、（E）－５－（２－プロモビニル）－２－デオキシウリジン（BVDU）、その塩、その保護形態、及びそのプロドラッグから選択されることが望ましい。それにより、〔化１〕の化合物は、プロドラッグとして優先的に使われ得る。

40

【化 1】



10

【0012】

抗生剤は、細菌性伝染病の無耐性治療のための作用物質として望ましい実施形態において使用される。それにより、例えば、プロテウス細菌、大腸菌、連鎖球菌、及び葡萄状球菌のように耐性発達における組換え、及び遺伝子増殖の立証された重要性のために、すべての細菌は、細菌誘発感染を無差別に起こすことができる。

20

【0013】

マラリア原虫から起因するマラリア又は異なる感染の無耐性治療のために、例えば4-アミノキノリンのような抗生剤及び／又は抗感染剤が作用物質として使用される。特に、クロロキン、アモジアキン、メパクリン、及びソントキンが使用されることが望ましい。

【0014】

抗葉酸は、マラリア原虫から起因するマラリア又は異なる感染に対抗する、より望ましい作用物質として使用される。例えば、ピリメタミン、クロログアニド、スルホン、及びスルホンアミドは、ここに含まれる。

【0015】

リーシュマニア症の無耐性治療のために、化学療法、抗生剤及び／又は抗感染剤が作用物質として優先的に使用される。それにより、メトトレキサートが優先的な化学療法として使用される。

30

【0016】

5-置換型ヌクレオシド又はそのプロドラッグは、投与後、血液内に5-置換型ヌクレオシド又はそのプロドラッグの濃度が、0.01と10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間、特に、0.05と5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間である時に使用されることが望ましい。

【0017】

作用物質は、例えば、現行の薬剤目録に揚げられたように伝染病の類型に応じた標準濃度によって投与される。参照は、特にRed・List 2001で作成される(Red・List・Service・GmbH, フランクフルト/Main)。

40

【0018】

作用物質と5-置換型ヌクレオシドの投与は、注射で、経口で、直腸で、鞣膜内で、鼻腔内で及び／又は局所的な適用により行われることができる。

【0019】

作用物質と5-置換型ヌクレオシド以外に、その他添加剤として、水性及び非水性溶媒、安定剤、懸濁剤、分散剤及び湿潤剤が使われ得る。付加の添加剤として、例えば、ポリエチレン・グリコール、着色剤及び芳香剤が可能である。それにより、その製剤は、微細な粉末、粉末、懸濁物、溶液、乳液、軟膏又はペーストの形態により作られることができる。

50

【0020】

本発明による主題は、次の例示に対する主題を制限しなく、これらの例示及び図面1乃至10を参照としてより詳しく説明される。なお、上記の発明の概要は、本発明の必要な特徴の全てを列挙したものではなく、これらの特徴群のサブコンビネーションもまた、発明となりうる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下、発明の実施の形態を通じて本発明を説明するが、以下の実施形態は特許請求の範囲にかかる発明を限定するものではなく、また実施形態の中で説明されている特徴の組み合わせの全てが発明の解決手段に必須であるとは限らない。

10

【実施例1】

【0022】

細菌の耐性発達の防止

大腸菌J53は、BVDUの効果を試験するために、グラム陰性モデルの有機体として使用された。この有機体は、アンピシリン、テトラサイクリン及びカナマイシンに対する耐性がコード化される、自然に生じるプラスミドRP4を運ぶ。

【0023】

1. 1カナマイシンへの適応

カナマイシンは、自然に生じるアミノグリコシド系抗生剤である。これは、ペニシリン又はより少ない毒性の抗生剤を使用することが可能でない場合、細菌性伝染病の治療のために使われる。使用分野は、骨、呼吸気管、及び皮膚の伝染、並びに複雑な尿道感染症及び心内膜炎である。

20

【0024】

カナマイシン ($64 \mu\text{g}/\text{ml}$) の成長試験において、抗生剤のこの濃度に対する大腸菌J53 (RP4) の遅い適応、即ち、耐性発達が達成された。BVDU ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) の存在下において、この耐性発達／適応の抑制が発生した。その結果は、図1及び図2に示される。

【0025】

$64 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンへの段階的な適応は、使われた抗生剤と関連して耐性スペクトルの安定した変化に至るようにした。最小の抑制濃度 (MIC) を決定するために、最初に無抗生剤の培養液が冷凍型のグリセリン培養から直接植えられた事前培養菌が使用された。 $64 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンに耐性を有する菌株は、スタータ菌株に対して $128 \mu\text{g}/\text{ml}$ の4倍増加したMICを有した (図3)。 $64 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンに対して無耐性を達成した、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ BVDUの存在下における菌株成長は、 $16 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンから既に成長抑制を示した。しかし、抗生剤の濃度をより高くすると、まだ種菌の成長につながった。しかし、成長抑制は、達されている細菌培養の細胞密度の増加を防止した。

30

【0026】

E. 大腸菌菌株の特定の耐性機能の安定性を試験するために、MIC決定が繰り返された。既に試験された事前培養菌は、再び無抗生剤培養液においてこの目的のため吸収され、それらのカナマイシン耐性のため検査された。 $64 \mu\text{g}/\text{ml}$ に適応されたスタータ菌株及び菌株の耐性スペクトルは、不変のままであった。しかし、 $64 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシン + $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ BVDUによって前もって処理された菌株における違いは明らかになった。これによって、種菌の成長は、 $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシンの濃度から完全に防止された。従って、この菌株のMICは、スタータ菌株のそれと一致した。その結果は、図4に示される。

40

【0027】

これは、要約すれば、BVDUが抗生剤に対する耐性の発達を防止し、指定濃度の範囲の抗生剤に対する感度を増加させることを意味する。

【0028】

50

1. 2 アミカシンへの適応

アミカシンは、残留するアミノグリコシドに対して耐性のある病原体に対抗して作用する。これは、腎臓、泌尿器及び生殖器の厳しい伝染病、並びに呼吸気管及び胃腸の伝染の場合に与えられる。

【0029】

アミカシン ($0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$) の成長試験において、抗生剤のこの濃度に対する大腸菌 J 5 3 (R P 4) の遅い適応、即ち、耐性発達が達成された。 B V D U ($2 \mu\text{g}/\text{ml}$) の存在下において、この適応の抑制が発生した (図 5)。

【0030】

$0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ アミカシンへの段階的な適応は、使われた抗生剤と関連して耐性スペクトルの安定した変化に至るようにした。

【0031】

$0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ アミカシンに耐性を有する菌株は、スタータ菌株に対して $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ の 8 倍増加した最小の抑制濃度 (M I C) を有した。 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ アミカシンに対して無耐性を達成した、 $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ B V D U の存在下における菌株の成長は、 $0.125 \mu\text{g}/\text{ml}$ アミカシンから既に成長抑制を示した。この抑制は、高抗生剤濃度に達している細菌培養の細胞密度の増加も防止した。その結果は、図 6 から推論されることができる。

【実施例 2】

【0032】

アミノグリコシド / B V D U 前処理後の B V D U 条件下の成長抑制

アミノグリコシド / B V D U 前処理された 大腸菌 J 5 3 (R P 4) 菌株と関連してカナマイシン又はアミカシンの最小の抑制濃度 (M I C) を決定するために、培養液に添加物が含まれていない標準の事前培養菌が使用された (回復状態)。尚、無抗生剤の事前培養菌に対する B V D U の添加が菌株の耐性スペクトルを どの 程度変更するかが比較実験において試験された。

【0033】

事前培養菌における B V D U (1 又は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$) の存在及び / 又は M I C バッチへの転送により存在する少ない B V D U 量 ($0.04 - 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$) は、抗生剤の不在でさえ、アミノグリコシド / B V D U 前処理された 大腸菌 菌株の成長の制限を十分に維持した。それとの比較において、無添加物事前培養菌における抗生剤のない成長は、非処理の大腸菌菌株のそれと一致した。その結果は、図 7 及び図 8 に示される。

【0034】

これは、要約すれば、B V D U も抗生剤を除去した後に単独で作用することを意味する。前処理 (抗生剤 + B V D U) のない B V D U は、効果がなくて、有毒でない。

【実施例 3】

【0035】

原生動物の耐性発達の防止

メトトレキサートを有する反組換え遺伝子の 5-置換型ヌクレオシド (E) - 5 - (2-ブロモビニル) 2'-デオキシウリジン (B V D U) の同時投与による動物鞭毛虫 (リーシュマニア) における耐性発達の防止

【0036】

動物鞭毛虫類菌株の原生動物、例えば、眠り病の病原微生物としてのトリパノゾーマ、及びリーシュマニア症の病原微生物としてのリーシュマニア (鞭毛虫類の細胞内に寄生する原生動物) は、伝染される。化学療法に対する耐性は、トリパノゾーマ (Wilson 等, 1991) 及びリーシュマニア (Ouellette 及び Borst, 1991; Girondin 等, 1998; Arana 等, 1998; Heimeur 及び Ouellette, 1998; Kundig 等, 1999) において、腫瘍の化学耐性の役割をもする一部遺伝子の増殖に基づいている。耐性の発達は、化学療法によって誘導される組換え / 遺伝子増殖の防止により予防されるようにしている。

10

20

30

40

50

【0037】

リーシュマニア・ドノヴァンのメトトレキサート(MTX)耐性細胞は、5乃至10、10乃至50、50乃至100 μm MTXのMTX濃度における段階的な増加によって生成された。5 $\times$ 10⁶ 細胞/mlは、各々成長媒体にシードされた。細胞は、各々の新規なバッチのために5 $\times$ 10⁶ 細胞/mlまで再び希釈された。細胞は、MTX-従属細胞の細胞分裂率が制御レベルに安定されたときに、常に次の高いMTX濃度に従属された。これは、それぞれ略3乃至4の通路後に可能になった。1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ BVDUが同時に培養菌に添加される場合、細胞分裂率は、制御レベルに決して到達しなかった。即ち、細胞は、MTXのみで処理される細胞とは対照的に処置に対する耐性を有しなかった。この試験の結果は、図9及び図10の単純化されたバージョンに示すことができる。

10

【0038】

以上、本発明を実施の形態を用いて説明したが、本発明の技術的範囲は上記実施の形態に記載の範囲には限定されない。上記実施の形態に、多様な変更又は改良を加えることが可能であることが当業者に明らかである。その様な変更又は改良を加えた形態も本発明の技術的範囲に含まれ得ることが、特許請求の範囲の記載から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】BVDUの存在下において耐性発達/適応の抑制の結果を示す図面である。(実施例1)

【図2】BVDUの存在下において耐性発達/適応の抑制の結果を示す図面である。

20

【図3】カナマイシンに耐性を有する菌株が、スタータ菌株に対して4倍増加したMICを有することを示す図面。

【図4】菌株のMICが、スタータ菌株のそれと一致した結果を示す図面。

【図5】BVDUの存在下において適応の抑制の発生を示す図面。

【図6】高抗生剤濃度に達する細菌培養の細胞密度の増加を防止した結果を推論する図面。

【図7】無添加物事前培養菌における抗生剤のない成長が、非処理の大腸菌菌株のそれと一致した結果を示す図面。(実施例2)

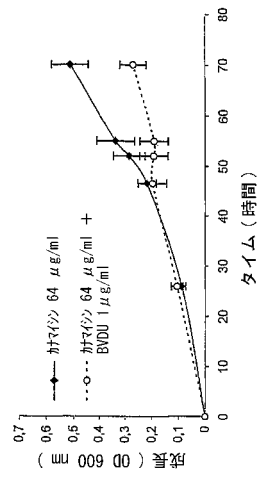
【図8】無添加物事前培養菌における抗生剤のない成長が、非処理の大腸菌菌株のそれと一致した結果を示す図面。

30

【図9】細胞がMTXのみで処理される細胞とは対照的に処置に対する耐性を有しなかった試験の結果を示す図面。(実施例3)

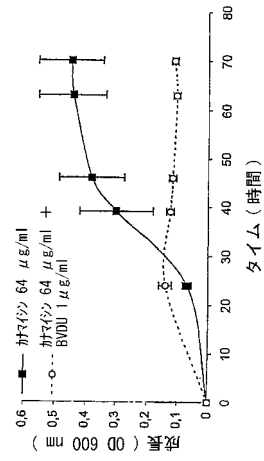
【図10】細胞がMTXのみで処理される細胞とは対照的に処置に対する耐性を有しなかった試験の結果を示す図面。

【図 1】



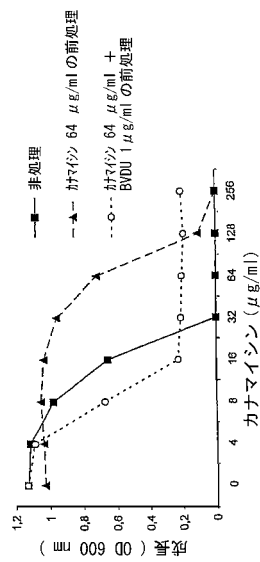
1.0 ml INB培養地内の各BVDU1.0並行パッチによる
カナマイシンに対するE. 大腸菌J53 (RP4) の耐性発達/適応の抑制が評価された。

【図 2】



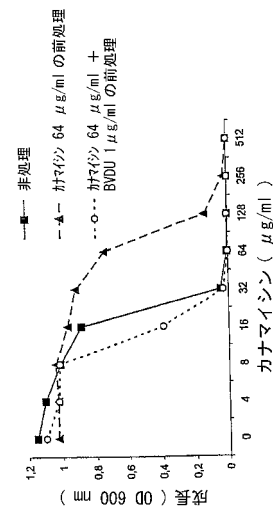
1.0 ml INB培養地内の
各BVDU (繰り返し検査) 5 並行パッチによる
カナマイシンに対するE. 大腸菌J53 (RP4) の耐性発達/適応の抑制が評価された。

【図 3】



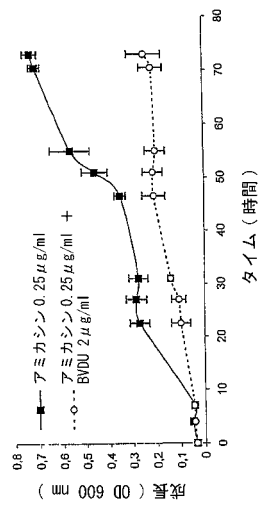
カナマイシンの最少抑制濃度 (MIC) と、異なる耐性/適応のE. 大腸菌J53
(RP4) 菌株 (1 × 無添加のNB培養地における事前培養) との比較

【図 4】



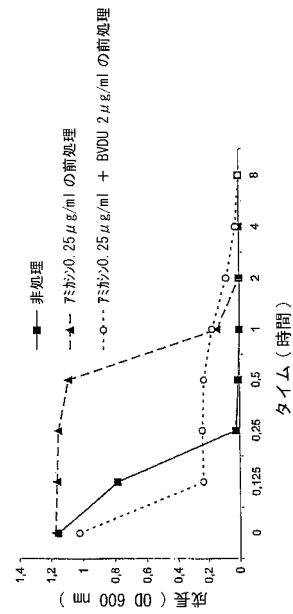
カナマイシンの最少抑制濃度 (MIC) と、異なる適応のE. 大腸菌J53 菌株
(2 × 無添加のNB培養地における事前培養) との比較

【図 5】



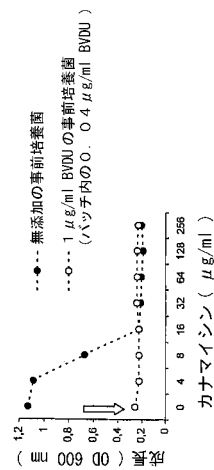
10 ml NB培養地内の各BVDU3-4 並行バッチによる
アミカシンに対するE. 大腸菌J53 (RP4) の耐性発達/適応の抑制が評価された。

【図 6】



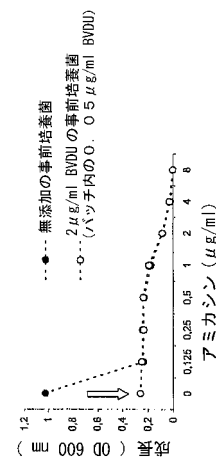
アミカシンの最少抑制濃度 (MIC) と、異なる適応のE. 大腸菌J53菌株
(2 × 無添加のNB培養地における事前培養菌) との比較

【図 7】



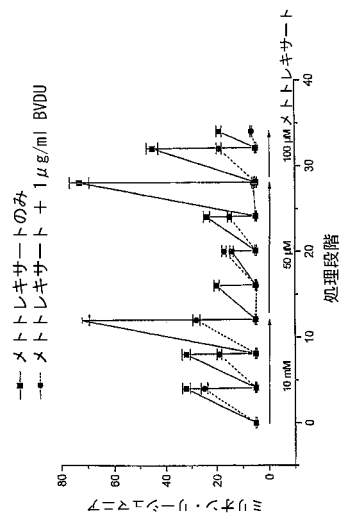
BVDU(1 μg/ml) の存在において6.4 μg/ml カナマイシンに対する
不安定の耐性を示すE. 大腸菌J53 (RP4) 菌株に対して、少量のBVDUは、
カナマイシンのMICの決定。BVDU事前培養菌において、少量のBVDUは、
種型 (5%) のMICバッチ (最終濃度: 0.04 μg/ml) に転移された。

【図 8】



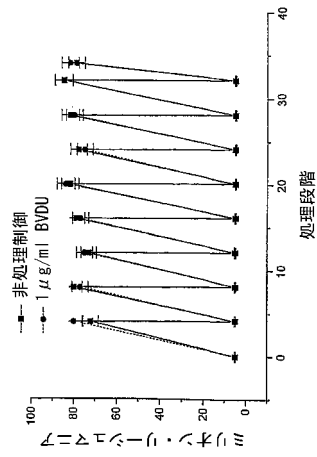
BVDU(2 μg/ml) の存在において0.25 μg/ml アミカシンに対する
不安定の耐性を示すE. 大腸菌J53 (RP4) 菌株に対してアミカシンの
MICの決定。BVDU事前培養菌において、少量のBVDUは、
種型のMICバッチ (最終濃度: 0.05 μg/ml) に転移された。

【図 9】



BVDUによるメトプロロールに対するし、ドノヴァニイの耐性発達/適応の抑制。
3つの単一検査からの平均値が示される。

【図 10】



BVDUのみではし、ドノヴァニイに影響をしない。
3つの単一検査からの平均値が示される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/18 (2006.01) A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 33/06 (2006.01) A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100156591

弁理士 高田 学

(72)発明者 ファーリヒ ルドルフ ヒンリヒ ハーマン
ドイツ連邦共和国、3 0 6 5 7 ハノーバー、フリツェーゴイーヴェック 3

(72)発明者 ゾンターク デニセ
ドイツ連邦共和国、0 1 3 0 9 ドレスデン、ツクイマーストラッセ 3 6

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 2 5 1 5 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/7072

A61K 31/155

WPI

REGISTRY/CA/MEDLINE/EMBASE(STN)