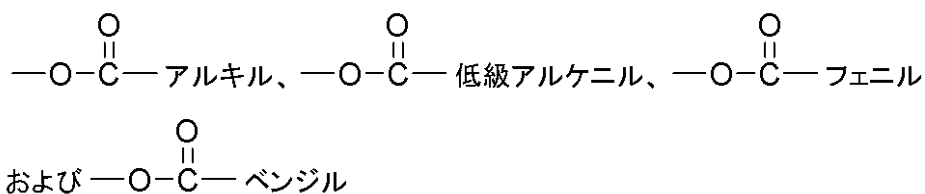
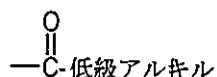


【化 2】



からなる群から選択され、 R_3 は、水素、および

【化 3】

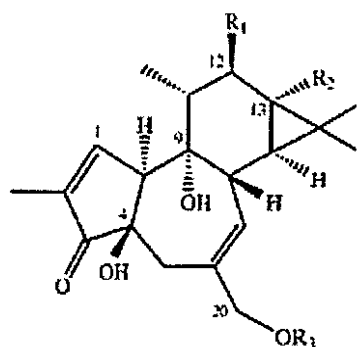


から選択される、ホルボールエステル、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、または水和物の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

哺乳動物対象における放射線療法の 1 つ以上の副作用を治療または予防する方法において使用するための医薬組成物であって、前記哺乳動物対象における放射線療法の 1 つ以上の副作用を治療または予防する方法における使用のための式 I のホルボールエステルであって、

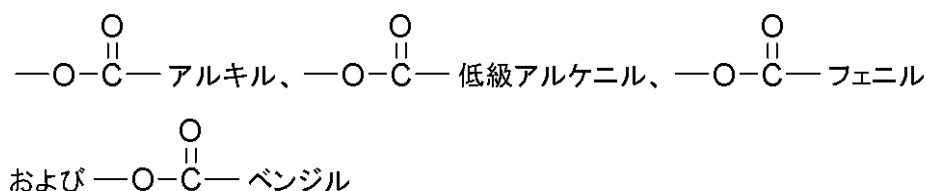
【化 4】



式 I

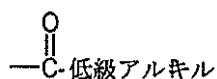
式中、 R_1 および R_2 は、水素、ヒドロキシル、

【化 5】



からなる群から選択され、 R_3 は、水素、および

【化 6】



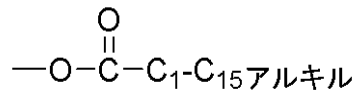
から選択される、ホルボールエステル、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶

媒和物、または水和物の有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3】

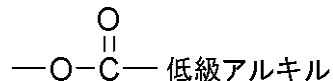
R₁ または R₂ は

【化 7】



であり、残りの R₁ または R₂ は

【化 8】



であり、R₃ は水素である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記有効量は、1 日につきまたは 1 日おきに約 10～1500 μg の前記式 I のホルボールエステルを含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記有効量は、1 日につきまたは 1 日おきに約 150～500 μg の前記式 I のホルボールエステルを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化学療法の 1 つ以上の副作用は、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉のハンセン病、聴覚変化、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、易出血傾向、心臓損傷、肝臓損傷、腎臓損傷、回転性めまい、または脳症である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記放射線療法の 1 つ以上の副作用は、湿性落屑、苦痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲喪失、便秘、皮膚掻痒、剥皮、口腔および咽頭痛、浮腫、不妊症、線維症、抜毛症、または粘

10

20

30

40

50

膜乾燥である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時に、その前、またはその後に、前記対象に投与される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミン D 3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、コリンマグネシウムトリサリチル酸、ペグフィリグラスチム、エポエチン α 、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト、NK1 アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、カンナビノイド、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、KGF、パリフェルミン、Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン 11、プロスタグランジン、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン II 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β 遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、利尿剤、レボドパ、カルビドパ、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、トルカボン、ドーパミンアゴニスト、MAO-B 阻害剤、アマンチジン、抗コリン作用薬、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、 α 遮断剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、アナキナラ、アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、免疫抑制剤、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記医薬組成物は、少なくとも 2 つの二次または補助治療剤を含有する、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記 2 つの二次または補助治療剤は、デキサメタゾンおよびコリンマグネシウムトリサリチル酸である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2008 年 1 月 31 日に提出された米国特許出願第 12/023,753 号の米国一部継続出願であり、2007 年 1 月 31 日に提出された米国仮特許出願第 60/898,810 号、2012 年 1 月 18 日に提出された米国仮特許出願第 61/588,162 号、2012 年 1 月 18 日に提出された米国仮特許出願第 61/588,165 号、および米国仮特許出願第 61/588,167 号の優先利益を主張するものであり、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、概して、ホルボールエステルの医薬的使用に関する。

【背景技術】

【0003】

植物は、歴史的に多くの医薬的な目的のために役立ってきた。世界保健機構（WHO）は、世界人口の80%である40億人がプライマリヘルスケアの何らかの局面において漢方薬を現在使用していると推定する。（WHOファクトシート、ファクトシート番号134、2008年12月）しかしながら、医薬効果を有する特定の化合物を単離し、それを商業規模で再現することは困難であり得る。加えて、活性化合物を植物から単離することが可能であるとはいえ、ミネラル、ビタミン、揮発性油、グリコシド、アルカロイド、ビオフラバノイド、および他の物質といった植物の他の部分もまた、活性成分の機能または知られている植物の医薬効果に關与している可能性があり、植物に基づく薬学的薬剤の使用、精製、および商用化を難題なものにしている。

10

【0004】

ホルボールは、ジテルペンのチグリアンファミリーの天然の植物由来有機化合物である。これは、東南アジア原産のトウダイグサ科の葉状灌木であるクロトンチグリウム（*Croton tiglium*）の種に由来するクロトン油の加水分解生成物として、1934年に初めて単離された。ホルボールの種々のエステルは、ジアシルグリセロールを模倣し、タンパク質キナーゼC（PKC）を活性化し、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）経路を含む下流細胞シグナル伝達経路を調節するという既報の能力を含む、重要な生物学的特性を有する。ホルボールエステルは、さらに、キメリン、Ras活性化因子RasGRP、および小胞刺激タンパク質Munc-13に結合すると考えられる（Brose N, Rosenmund C., *J Cell Sci*; 115: 4399-411 (2002)）。いくつかのホルボールエステルはまた、核内因子- κ B（NF- κ B）を誘発する。ホルボールエステルの最も顕著な生理学的特性は、腫瘍プロモーターとして作用する、それらの既報の能力である。（Blumberg, 1988; Goe1, G et al., *Int, Journal of Toxicology* 26, 279-288 (2007)）。

20

【0005】

ホルボール-12-ミリステート-13-アセテート（PMA）とも称される12-オーテトラデカノイルホルボール-13-アセテート（TPA）は、複数の細胞系および初代細胞における分化および／またはアポトーシスの誘発因子として発癌モデルに使用されるホルボールエステルである。TPAはまた、骨髓機能が化学療法によって抑制されている患者において循環白血球および好中球の増加をもたらす（Han Z. T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 5363-5365 (1998)）、MT-4細胞へのHIV-細胞変性作用を阻害することが報告されている。（Mekka wy S. et al., *Phytochemistry* 53, 47-464 (2000)）。しかしながら、皮膚と接触した際の腐食性反応およびその潜在的毒性に対する懸念を含む種々の要因に起因して、TPAは、HIVもしくはAIDSの治療、管理、もしくは予防のための、または化学療法の補助としての有効な手段であるとは示されていない。実際、ホルボールエステルは、炎症応答および腫瘍発達をもたらす種々の細胞応答を引き起こす、タンパク質キナーゼC（PKC）の活性化に重要な役割を果たすため（Goe1 et al., *Int, Journal of Toxicology* 26, 279-288 (2007)）、ホルボールエステルは、一般に、リウマチ性関節炎、または脳卒中、自己免疫障害、もしくは前立腺肥大等の炎症性反応を伴う状態といった、癌または炎症性疾患のための可能性のある治療候補から除外される。

30

40

【0006】

近代医療が発達するにしたがって、慢性疾患および急性疾患の両方の生存率は増加し、慢性状態および急性疾患の続発症、ならびに治療の副作用の両方を管理することにおける新たな課題が生じた。植物に基づく薬学的薬剤を含む、疾患の治療、急性発症による損傷の予防、疾患状態の症状の管理、および疾患治療の副作用の管理に使用可能な薬学的薬剤の特定に対する継続的必要性が存在する。分子標的化により、多数の薬学的薬剤の成功が

50

もたらされたが、多くは複数のシグナル伝達経路が関与しており、1つの経路の遮断は、他の経路により容易に補うことができる。種々の状態、特に慢性または再発する可能性のある状態、例えば、癌、免疫障害、自己免疫障害、脳卒中、リウマチ性関節炎、炎症、子宮筋腫、前立腺肥大、尿失禁、パーキンソン病、および腎疾患を患う個体のための、新しくより効果的な治療および副作用管理に対する明確な必要性が存在する。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、ホルボールエステルを含有する組成物およびそれを使用する方法に関する。これらの組成物および方法は、慢性もしくは再発する可能性のある状態の治療、または特定の疾患の急性発症による損傷の修復に有効である。

10

【0008】

一実施形態において、ホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、HIV等の疾患およびAIDS等の関連する状態の治療に使用することができる。本発明の組成物および方法は、任意の可能性のある手段によりHIVおよびAIDS等の関連する状態の治療を達成することができる。いくつかの実施形態において、本組成物および方法は、哺乳動物対象におけるHIV受容体活性を変化させ得る。別の実施形態において、本明細書に記載される組成物および方法は、HIV感染対象における潜伏的HIVレザーバの数を減少させ得る。さらなる実施形態において、本明細書に記載される組成物および方法は、潜伏的プロウイルス細胞におけるHIV活性化を強化し得る。さらなる実施形態において、それらは、HIV細胞変性作用を阻害し得る。

20

【0009】

別の実施形態において、ホルボールエステルおよびホルボールエステル誘導体を含有する組成物は、哺乳動物対象におけるHIVおよびAIDSの症状の治療および管理に使用することができる。本明細書に記載される組成物および方法を用いる治療および管理の標的となる症状には、口腔病変、疲労、皮膚驚口瘡、発熱、食欲不振、下痢、アフタ性潰瘍、吸収不良、血小板減少症、体重減少、貧血、リンパ節腫大、マイコバクテリウムアビウムコンプレックス等の二次状態への易罹患性およびその重症性、サルモネラ症、梅毒、神経梅毒、結核(TB)、細菌性血管腫症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、リステリア症、骨盤内炎症性疾患、バーキットリンパ腫、クリプトコッカス髄膜炎、ヒストプラズマ症、カポジ肉腫、リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫(NHL)、

30

原発性CNSリンパ腫、クリプトスポリジウム症、イソスポラ症、微孢子虫症、ニューモシスチスカリニ肺炎(PCP)、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス(CMV)、肝炎、単純ヘルペス、带状疱疹、ヒトパピローマウイルス(HPV、性器疣贅、子宮頸癌)、伝染性軟属腫、口腔毛状白板症(OHL)、および進行性多巣性白質脳症(PML)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0010】

さらなる実施形態において、ホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体を含有する化合物は、新生物疾患の治療に使用することができる。このような新生物は、悪性または良性であり得る。いくつかの実施形態において、新生物は、固形または非固形癌であり得る。他の実施形態において、新生物は、再発性であり得る。別の実施形態において、新生物は、難治性であり得る。例示的な新生物には、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄性白血病急性転化、骨髄異形成、および骨髄増殖性症候群を含む白血病を含むがこれらに限定されない、血液系悪性腫瘍/骨髄障害；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；皮下腺癌；卵巣奇形癌；肝臓癌；乳癌；骨癌；肺癌；膵臓、非小細胞肺癌、ならびに前立腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される方法および組成物を使用する治療に適した他の新生物状態には、様々な種類の固形腫瘍を含む、他の癌障害および状態が含まれる。治療および/または寛解の成功は、固形腫瘍の寸法縮小の判定、および/または成長、段階、転移の状態もしくは可能性、組織学的癌マーカーの存在もしくは発現レベル等を評価するための組織学的研究といった、従来的な方法に従って判定される。

40

50

【0011】

本明細書の組成物および方法は、加えて、貧血；慢性疲労；鼻、歯肉、および皮下の出血等の出血過剰または易出血性；易紫斑、特に明らかな原因のない紫斑；息切れ；点状出血；回帰熱；歯肉腫脹；回復の遅い切創；骨関節の不快感；回帰感染；体重減少；掻痒；寝汗；リンパ節腫脹；発熱；腹痛および不快感；視覚障害；咳嗽；食欲喪失；胸部の疼痛；嚥下困難；顔、頸部、および上肢の腫脹；頻尿、特に夜間；排尿開始困難または排尿抑制困難；尿流の低下または中断；排尿時疼痛または灼熱痛；勃起困難；射精時疼痛；尿または精液中の血液；腰、臀部、または大腿上部の頻発疼痛または硬直；ならびに衰弱を含むがこれらに限定されない新生物疾患の症状の治療に使用することができる。

【0012】

10

本明細書の組成物および方法は、さらに、新生物疾患の治療として広く使用されている化学療法および放射線療法の副作用の治療に用いることができる。このような副作用には、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉の損傷、聴覚変化、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、心臓損傷、出血、肝臓損傷、腎臓損傷、浮腫、口腔および咽頭痛、不妊症、線維症、抜毛症、湿性落屑、粘膜乾燥、回転性めまい、ならびに脳症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0013】

さらに別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、細胞のシグナル伝達経路を調節するために使用することができる。このような調節は、種々の結果を有し得、例えば、いくつかの実施形態において、ホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体を含有する組成物は、哺乳動物対象において白血球数を増加させ得る。別の実施形態において、ホルボールエステルおよび／またはホルボールエステル誘導体を含有する組成物は、哺乳動物対象におけるTh1サイトカインの放出を改変し得る。さらなる実施形態において、ホルボールエステルおよび／またはホルボールエステル誘導体を含有する組成物は、哺乳動物対象におけるインターロイキン2（IL-2）の放出を改変し得る。さらなる実施形態において、ホルボールエステルおよび／またはホルボールエステル誘導体を含有する組成物は、哺乳動物対象におけるインターフェロンの放出を改変し得る。さらに別の実施形態において、ホルボールエステルおよび／またはホルボールエステル誘導体を含有する組成物は、ERKリン酸化の割合を改変し得る。

20

30

【0014】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、脳卒中および脳卒中による損傷の予防および治療に使用することができる。本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体を使用することによって予防または治療され得る脳卒中の作用には、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、ならびに衝動性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0015】

40

さらに別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、リウマチ性関節炎の治療に使用することができる。本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体によって予防または治療され得るリウマチ性関節炎の症状には、関節痛、朝硬直、腕の皮下組織の堅い瘤、疲労、活力の喪失、食欲不振、微熱、または筋肉および関節の痛みが挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、前立腺肥大の治療に使用することができる。本明細書に記載される組成物および方法は、排尿終了時の尿滴下、尿閉、不完全な排尿、失禁、頻尿、排尿痛

50

、血尿、排尿遅延、排尿時の力み、尿流の低下、または強力かつ突然の尿意切迫感を含むがこれらに限定されない、前立腺肥大の症状の予防または治療に使用することができる。

【0017】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、腎疾患の治療に使用することができる。

【0018】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、尿失禁の治療に使用することができる。

【0019】

別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、子宮筋腫の治療に使用することができる。

10

【0020】

別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、認知症の治療に使用することができる。

【0021】

別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、糖尿病の治療に使用することができる。

【0022】

一実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、個体における加齢の明らかな兆候を減少させるために使用することができる。

20

【0023】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、眼の周囲の腫脹を減少させるために使用することができる。

【0024】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、重症筋無力症を含むがこれに限定されない、自己免疫障害の治療に使用することができる。本明細書に記載される組成物および方法の使用により予防または治療され得る重症筋無力症の症状には、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0025】

さらなる実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、パーキンソン病等の中樞神経系障害の治療および予防に使用することができる。本明細書に記載される組成物および方法の使用により治療または予防され得るパーキンソン病の症状には、安静時振戦、硬直、動作緩慢、強直、発語障害、認知障害、認知症、気分障害、傾眠、不眠症、および姿勢動揺が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

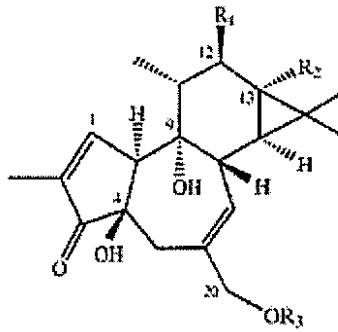
さらに別の実施形態において、本明細書に記載されるホルボールエステルおよびホルボールエステルの誘導体は、手根管症候群の治療および予防に使用することができる。

40

【0027】

本発明は、以下の式 I のホルボールエステルまたは誘導体組成物であって、

【化 1】



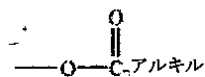
10

【0028】

式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 2】

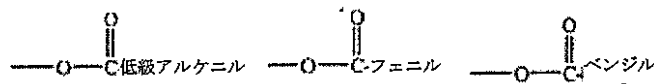


【0029】

(式中、アルキル基は、1～15個の炭素原子を含有する)、

20

【化 3】



【0030】

およびそれらの置換誘導体であり得、 R_3 は、水素または

【化 4】



30

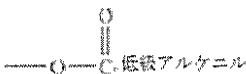
【0031】

およびその置換誘導体であり得る、ホルボールエステルまたは誘導体組成物を含有する組成物を使用して、細胞シグナル伝達経路を調節する、ならびに／または疾患および疾患もしくは状態の症状を治療するための、新規な驚くほど有効な方法および組成物を提供することによって、前述のことを達成し、さらなる目的および利点を満たす。

【0032】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 のうちの少なくとも1つは、水素以外であり、 R_3 は、水素または

【化 5】

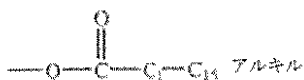


40

【0033】

およびその置換誘導体である。別の実施形態において、 R_1 または R_2 のいずれかは

【化 6】



【0034】

であり、残りの R_1 または R_2 は

50

【化 7】



【0035】

であり、 R_3 は水素である。

【0036】

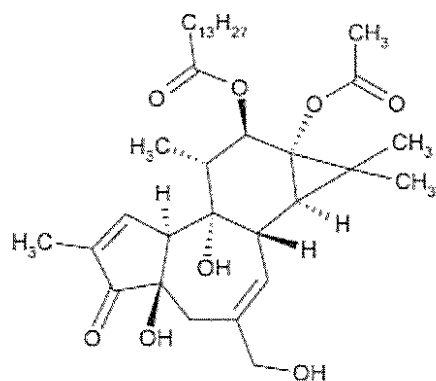
本明細書の式のアルキル、アルケニル、フェニル、およびベンジル基は、非置換であるか、あるいはハロゲン、好ましくは、塩素、フッ素、もしくは臭素；ニトロ；アミノ；および／または類似の種類ラジカルで置換され得る。

10

【0037】

さらなる実施形態において、本発明は、以下の式 I I の 12-オクタデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) 等の例示的なホルボールエステル組成物を使用して、細胞シグナル伝達経路を調節する、および／または疾患もしくは疾患に関連する状態を治療するための、新規な驚くほど有効な方法および組成物を提供することによって、これらの目的を達成し、さらなる目的および利点を満たす。

【化 8】



20

【0038】

式 I I

30

本発明の製剤および方法の範囲内で有用なホルボールエステルならびに関連する化合物および誘導体には、前記化合物の他の薬学的に許容される活性な塩、ならびに前記化合物の活性な異性体、エナンチオマー、多形体、グリコシル化誘導体、溶媒和物、水和物、および／またはプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。本発明の組成物および方法の範囲内での使用のためのホルボールエステルの例示的な形態には、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12-ミリステート-13-アセテート (TPA または PMA としても知られる)、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、およびホルボール 13-アセテートが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0039】

50

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した哺乳動物対象には、H I V および A I D S を有する対象、ならびに、口腔病変、疲労、皮膚瘡口瘡、発熱、食欲不振、下痢、アフタ性潰瘍、吸収不良、血小板減少症、体重減少、貧血、リンパ節腫大、マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サルモネラ症、梅毒、神経梅毒、結核 (T B)、細菌性血管腫症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、リステリア症、骨盤内炎症性疾患、バーキットリンパ腫、クリプトコッカス髄膜炎、ヒストプラズマ症、カポジ肉腫、リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫 (N H L)、原発性 C N S リンパ腫、クリプトスポリジウム症、イソスポラ症、微孢子虫症、ニューモシスチスカリニ肺炎 (P C P)、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス (C M V)、肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス (H P V、性器疣贅、子宮頸癌)、伝染性軟属腫、口腔毛状白板症 (O H L)、および進行性多巣性白質脳症 (P M L) 等の症状または H I V および A I D S と関連する二次もしくは日和見疾患を有する対象が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0040】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適したさらなる哺乳動物対象には、固形および非固形癌等の悪性新生物疾患を含む、新生物疾患を患う対象が含まれるがこれに限定されない。非固形癌には、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄性白血病急性転化、骨髄異形成、骨髄増殖性症候群を含む白血病が含まれるがこれに限定されない、血液系悪性腫瘍／骨髄障害が含まれ得る。固形癌には、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫、皮下腺癌、卵巢奇形癌；肺癌；骨癌；乳癌；肝臓癌；膵臓癌；口腔癌；非小細胞肺癌、ならびに前立腺癌を挙げることができるが、これらに限定されない。

20

【0041】

式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した対象には、さらに、貧血；慢性疲労；鼻、歯肉、および皮下の出血等の出血過剰または易出血性；易紫斑、特に明らかな原因のない紫斑；息切れ；点状出血；回帰熱；歯肉腫脹；回復の遅い切創；骨関節の不快感；回帰感染；体重減少；掻痒；寝汗；リンパ節腫脹；発熱；腹痛および不快感；視覚障害；咳嗽；食欲喪失；胸部の疼痛；嚥下困難；顔、頸部、および上肢の腫脹；頻尿、特に夜間；排尿開始困難または排尿抑止困難；尿流の低下または中断；排尿時疼痛または灼熱痛；勃起困難；射精時疼痛；尿または精液中の血液；腰、臀部、または大腿上部の頻発疼痛または硬直；ならびに衰弱等であるがこれらに限定されない、このような新生物疾患の症状を患うものが挙げられる。いくつかの実施形態において、このような癌は、再発性または難治性であり得る。

30

【0042】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適したさらなる哺乳動物対象には、固形および非固形癌等の悪性新生物疾患を含む、新生物疾患の治療のための化学療法または放射線療法の副作用を患う対象が含まれるが、これらに限定されない。このような副作用には、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉の損傷、聴覚変化、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、心臓損傷、出血、肝臓損傷、腎臓損傷、浮腫、口腔および咽頭痛、不妊症、線維症、抜毛症、および湿性落屑、粘膜乾燥、回転性めまい、ならびに脳症が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0043】

本発明の方法および組成物による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、脳卒中を罹患した個体が含まれるがこれに限定されない。式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した対象には、加えて、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、および衝動性を含むがこれらに限定されない、脳卒中の作用を患うものが含まれる。

【0044】

50

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含む他の哺乳動物対象には、リウマチ性関節炎を患う個体が含まれる。式 I のホルボールエステル、特に T P A によって予防または治療され得るリウマチ性関節炎の症状には、関節痛、朝硬直、腕の皮下組織の堅い瘤、疲労、活力の喪失、食欲不振、微熱、または筋肉および関節の痛みが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、前立腺肥大を患う個体が含まれる。本明細書に記載される組成物および方法は、排尿終了時の尿滴下、尿閉、不完全な排尿、失禁、頻尿、排尿痛、血尿、排尿遅延、排尿時の力み、尿流の低下、または強力かつ突然の尿意切迫感を含むがこれらに限定されない、前立腺肥大の症状の予防または治療に使用することができる。

10

【0046】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、腎疾患を患う個体が含まれる。

【0047】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、尿失禁を患う個体が含まれる。

【0048】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、加齢の明らかな兆候を有する個体が含まれる。

20

【0049】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含む他の哺乳動物対象には、眼の周囲の腫脹を有する個体が含まれる。

【0050】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、子宮筋腫を有する個体が含まれる。

【0051】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、認知症を有する個体が含まれる。

【0052】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、糖尿病を有する個体が含まれる。

30

【0053】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、重症筋無力症を含むがこれに限定されない自己免疫障害を患うものが含まれる。本明細書に記載される組成物および方法の使用により予防または治療され得る重症筋無力症の症状には、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した、ヒトを含むさらなる哺乳動物対象には、パーキンソン病を有する個体が含まれる。本明細書に記載される組成物および方法の使用により治療または予防され得るパーキンソン病の症状には、安静時振戦、硬直、動作緩慢、強直、発語障害、認知障害、認知症、気分障害、傾眠、不眠症、および姿勢動揺が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0055】

さらに別の実施形態において、手根管症候群を有する哺乳動物対象を、本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A で治療することができる。

【0056】

これらおよび他の対象は、ウイルス負荷の予防もしくは低減、潜伏的 H I V レザーバの減少、免疫応答性の増加、T h 1 サイトカイン放出の増加、H I V および A I D S 関連の

50

症状および状態の予防もしくは低減、新生細胞の減少および／もしくは排除、白血球数の増加、寛解の誘発、寛解の維持、悪性腫瘍関連の症状および状態の予防もしくは低減、E R Kリン酸化の増加、放射線による損傷の減少もしくは排除、免疫系の強化、嘔気の減少、抜毛の減少もしくは予防、食欲の増加、苦痛の減少、活力レベルの向上、胃腸痛の軽減、紫斑の減少、口腔潰瘍の排除、放射線による皮膚損傷の減少もしくは排除、好中球レベルの向上もしくは維持、血小板レベルの向上もしくは維持、浮腫の減少、湿性落屑の減少もしくは排除、麻痺の予防もしくは治療、空間認識の向上、記憶喪失の減少、失語症の減少、協調および平衡の向上、認知の改善、振戦の減少もしくは排除、硬直および強直の減少もしくは排除、睡眠の質の改善、安定性の改善、可動性の改善、膀胱制御の改善、食欲の改善、筋肉もしくは関節の痛みの緩和、視覚の改善、ならびに／または筋肉制御の改善に十分な、式 I のホルボールエステルの有効量を対象に投与することによって、予防的および／または治療的に、効果的に治療される。

10

【0057】

本発明の治療的に有用な方法および製剤は、上述のように、式 I のホルボールエステルを、前記化合物の任意の活性な薬学的に許容される塩、ならびにその活性な異性体、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、および／または組み合わせを含む、種々の形態で用いる。式 I I の T P A は、以下の本明細書の実施例の範囲内で、本発明の例示的な実施形態として用いられる。

【0058】

本発明のさらなる態様の範囲内で、式 I のホルボールエステルの有効量を、対象に有効な応答をもたらすように、式 I のホルボールエステル化合物と組み合わせて製剤化されるかまたはそれとともに協調的に投与される、1つ以上の二次または補助活性剤（複数可）と組み合わせて用いる、組み合わせ製剤および方法を提供する。

20

【0059】

H I VおよびA I D S等のウイルス細胞変性疾患の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加のレトロウイルス、H I V、もしくはA I D S治療または他の指示二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。このような組み合わせ製剤および協調的治療方法は、例えば、種々の高度に活性な抗レトロウイルス療法プロトコル（H A A R Tプロトコル）に従うか、またはそれに由来し得、他の組み合わせの中でも、2つのヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤に加えて1つ以上のプロテアーゼ阻害剤または非ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤等であるがこれらに限定されないレジメンを含む。他の組み合わせ製剤および協調的治療方法は、例えば、日和見感染症の治療、ならびにH A A R Tプロトコルのための化合物を含み得る。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、T P Aと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは例えばT P Aとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な抗ウイルス作用を有し得る；ホルボールエステル、例えば、T P Aとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（H I V予防、H I V治療、H I Vレザーバ活性化、T h 1サイトカイン増加活性等）を呈し得る；または、単独もしくはホルボールエステル、例えば、T P Aとの組み合わせで、H I Vと関連する日和見感染症の治療に有用な補助治療活性を呈し得る。

30

40

【0060】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において有用な補助治療剤には、例えば、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、チプラナビル、およびアンプレナビルを含むがこれらに限定されないプロテアーゼ阻害剤；ジドブジン、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、ザルシタビン、エムトリシタビン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、A V X 7 5 4、およびアバカビルを含むがこれらに限定されないヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；ネバリピン（n e v a r i p i n e）、デラビルジン、カラノリドA、T M C 1 2 5、およびエファビレンツを含むがこれらに限定されない非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン／ジドブジン、

50

アバカビル／ラミブジン、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン、エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、およびロピナビル／リトナビルを含むがこれらに限定されない複合薬；エンフビルチド、AMD 070、BMS-488043、ホジブジンチドキシル (fozivudine tidoxil)、GSK-873, 140、PRO 140、PRO 542、ペプチドT、SCH-D、TNX-355、およびUK-427, 857を含むがこれらに限定されない侵入および融合阻害剤；アシクロビル、アデホビルジピボキシル、アルデスロイキン、アンホテリシンb、アジスロマイシン、カルシウムヒドロキシルアパタイト、クラリスロマイシン、ドキシソルビシン、ドロナビノール、エンテカビル、エポエチン α 、エトポシド、フルコナゾール、ガンシクロビル、免疫グロブリン、インターフェロン α -2、イソニアジド、イトラコナゾール、メゲストロール、パクリタキセル、ペグインターフェロン α -2、ペンタミジン、ポリ乳酸、リバビリン、リファブチン、リファンピン、ソマトロピン、テストステロン、トリメトレキサート、およびバルガンシクロビルを含むがこれらに限定されない日和見感染症ならびにAIDSおよびHIVに関連する他の状態の治療薬；GS 9137、MK-0518を含むがこれらに限定されないインテグラーゼ阻害剤；BMS-378806、C31G、カーボポール974P、カラゲナン、硫酸セルロース、シアノピリニン-N、硫酸デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、PRO 2000、SPL7013、テノホビル、UC-781、およびIL-2を含むがこれらに限定されない殺菌剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0061】

20

新生物疾患の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の新生物疾患治療または他の指示二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な化学療法作用を有し得る；ホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（細胞毒性、抗炎症、NF- κ B阻害、アポトーシス誘発、Th1サイトカイン増加活性等）を呈し得る；または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、新生物または関連する症状の治療に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0062】

30

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において新生物疾患の治療に有用な補助または二次治療剤には、キソルビシン、ビタミンD3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸が挙げられる。さらに、放射線治療、ホルモン療法、および外科手術等であるがこれらに限定されない、補助または二次療法を用いてもよい。

【0063】

40

化学療法の副作用の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の化学保護または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくはホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な化学保護作用を有し得る；ホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（抗炎症、好中球刺激、赤血球生成刺激、骨吸収阻害、骨強化、制吐、鎮痛等）を呈し得る；または、単独もしくはホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、化学療法の副作用もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0064】

50

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における化学療法の副作用の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、ペグフィルグラスチム、エポエチン α (epoietin α)、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃受容体アンタゴニスト、NK₁アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、およびカンナビノイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

本明細書において企図される放射線療法の副作用の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の放射線保護または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくはホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な放射線損傷からの保護を有し得る；ホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（抗腫脹、細胞保護、抗粘膜炎、上皮刺激、抗線維、血小板刺激等）を呈し得る；または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、放射線療法の副作用もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0066】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における放射線療法の副作用の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、ケラチノサイト成長因子（KGF）、パリフェルミン、Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン 11、またはプロスタグランジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

脳卒中の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の脳卒中予防、治療、または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくはホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、脳卒中の予防もしくはそれからの回復に対する直接的もしくは間接的な作用を有し得る；例えば、TPAとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（抗凝固、抗コレステロール、血管拡張、抗高血圧等）を呈し得る；または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、脳卒中もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0068】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における脳卒中の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン II 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β 遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、または利尿剤が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、頸動脈内幕剥離術、血管形成術、ステント留置術、開頭術、血管内コイル閉栓術、または卵円孔開存閉鎖術等であるがこれらに限定されない、補助または二次療法を用いてもよい。

【0069】

パーキンソン病の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加のパーキンソン病治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせて使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な抗パーキンソン病作用を有し得る；例えば、TPAとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（ドーパミン増加、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害、芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻

10

20

30

40

50

害、ドーパミンアゴニスト、神経保護、抗コリン作用)を呈し得る;または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、化学療法の副作用もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0070】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象におけるパーキンソン病の症状の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、レボドパ、トルカポン、カルビドパ、ドーパミンアゴニスト、MAO-B阻害剤、ピリドキシン、アマンチジン、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、または抗コリン作用薬が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、脳深部刺激法または病変形成等であるがこれらに限定されない補助または二次療法を用いてもよい。

10

【0071】

前立腺肥大の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の前立腺肥大治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせ使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは組み合わせで、直接的もしくは間接的な作用を有し得る;例えば、TPAとの組み合わせで、他の有用な補助治療活性(I型5- α 還元酵素阻害、筋肉弛緩)を呈し得る;または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、前立腺肥大もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0072】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における前立腺肥大の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、または α 遮断剤が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、経尿道的前立腺切除術、経尿道的前立腺切開術、レーザー手術、または前立腺切除術等であるがこれらに限定されない補助または二次療法を用いてもよい。

20

【0073】

リウマチ性関節炎の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加のリウマチ性関節炎治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。これらの実施形態においてホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせ使用される二次または補助治療剤は、単独もしくはホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な作用を有し得る;ホルボールエステル、例えば、TPAとの組み合わせで、他の有用な補助治療活性(抗炎症、免疫抑制、TNF阻害、抗菌、カルシニューリン阻害、ピリミジン合成阻害、5-L α 阻害、抗葉酸、IL-1受容体アンタゴニスト、T細胞副刺激阻害等)を呈し得る;または、単独もしくは例えばTPAとの組み合わせで、リウマチ性関節炎もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

30

【0074】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象におけるリウマチ性関節炎の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アナキンラ、アバタセプト、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、リツキシマブ、またはトシリズマブが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0075】

自己免疫障害の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式Iのホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の自己免疫疾患治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。これらの実施形態において、ホルボールエステル、例えば、TPAと組み合わせ使用される二次または補助治療剤は、単独もしくはホ

50

ルボールエステル、例えば、T P Aとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な作用を有し得る；ホルボールエステル、例えば、T P Aとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（免疫抑止、抗体抑制、抗コリンエステラーゼ等）を呈し得る；または、単独もしくはホルボールエステル、例えば、T P Aとの組み合わせで、重症筋無力症を含む自己免疫障害もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0076】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における自己免疫障害の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、または免疫抑止剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

10

腎疾患の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の腎疾患治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。これらの実施形態において、例えばT P Aと組み合わせで使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは例えばT P Aとの組み合わせで、直接的もしくは間接的な作用を有し得る、例えば、T P Aとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（抗コリン作用、抗鬱等）を呈し得る；または、単独もしくは例えばT P Aとの組み合わせで、腎疾患もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

【0078】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における腎疾患の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0079】

尿失禁の治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、1つ以上の追加の尿失禁治療または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。これらの実施形態において、例えばT P Aと組み合わせで使用される二次または補助治療剤は、単独もしくは例えばT P Aとの組み合わせで直接的もしくは間接的な作用を有し得る、例えば、T P Aとの組み合わせで他の有用な補助治療活性（抗コリン作用、抗鬱等）を呈し得る；または、単独もしくは例えばT P Aとの組み合わせで尿失禁もしくは関連する症状の治療もしくは予防に有用な補助治療活性を呈し得る。

30

【0080】

これらの組み合わせ製剤および協調的治療方法において哺乳動物対象における尿失禁の予防または治療に有用な補助または二次治療剤には、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

本発明の前述および追加の目的、特徴、態様、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0082】

40

慢性もしくは再発性状態の治療における使用、またはヒトを含む哺乳動物対象の疾病の発症もしくは疾病の治療による損傷を修復するための新規な方法および組成物が特定された。

【0083】

種々の実施形態において、本方法および組成物は、H I VおよびA I D Sならびに関連する状態、H I VおよびA I D Sによって引き起こされる疾患、H I VおよびA I D Sの症状、ならびに／またはH I VおよびA I D S感染が原因でもたらされた疾患の予防または治療に有効である。他の実施形態において、本方法および組成物は、新生物疾患およびこのような疾患の症状の予防または治療に有効である。このような新生物疾患は、悪性である場合もそうでない場合もある。いくつかの実施形態において、新生物疾患は、固形ま

50

10

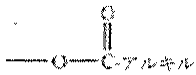
20

30

40

式 I
 式中、R₁ および R₂ は、水素、

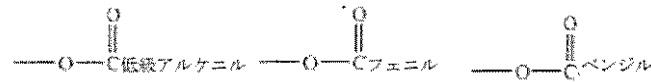
【化 1 0】



【0 0 8 7】

(式中、アルキル基は 1 ～ 1 5 個の炭素原子を含有する)、

【化 1 1】

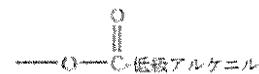


10

【0 0 8 8】

およびそれらの置換誘導体であり得、R₃ は、水素または

【化 1 2】



【0 0 8 9】

であり得る、式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、新規な H I V および A I D S 治療化合物として用いる。

20

【0 0 9 0】

本明細書に提供されるウイルス負荷減少製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、新規なウイルス負荷減少剤として用いる。

【0 0 9 1】

本明細書に提供される免疫応答性増加製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、新規な免疫刺激化合物として用いる。

30

【0 0 9 2】

本明細書に提供される T h 1 サイトカインを増加製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、新規な T h 1 サイトカイン増加剤として用いる。

40

【0 0 9 3】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、新生物疾患の治療に用いる。

【0 0 9 4】

本明細書に提供されるアポトーシス誘発製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、

50

エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む)を、新生物においてアポトーシスを誘発する化学療法剤として用いる。

【0095】

本明細書に提供される寛解誘発製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、抗新生物剤として用いる。

【0096】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、化学療法による副作用の予防または治療に用いる。

10

【0097】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、放射線療法による副作用の予防または治療に用いる。

20

【0098】

本明細書に提供される脳卒中治療製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、抗脳卒中剤として用いる。

【0099】

本明細書に提供されるリウマチ性関節炎治療製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、抗リウマチ剤として用いる。

30

【0100】

本明細書に提供される抗パーキンソン病製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、抗パーキンソン病剤として用いる。

【0101】

本明細書に提供される製剤および方法はまた、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、前立腺肥大の治療に用いる。

40

【0102】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物 (この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む) を、自己免疫障害の治療に用いる。

50

【0103】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、手根管症候群の治療に用いる。

【0104】

本明細書に提供される製剤および方法は、さらに、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、腎疾患の治療に用いる。

10

【0105】

本明細書に提供される排尿制御誘発製剤および方法は、上述の式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物（この表記の全ての活性な薬学的に許容される化合物、ならびに種々の予測および容易に提供されるこれらの化合物の複合体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を、排尿制御向上剤として用いる。

【0106】

ヒト対象を含む広範な哺乳動物対象が、本発明の製剤および方法を使用した治療に適している。これらの対象には、新生物疾患ならびに HIV および AIDS 等のウイルス疾患を含む疾患または状態を患う個体、ならびにパーキンソン病、脳卒中、リウマチ性関節炎、化学療法の副作用、放射線療法の副作用、前立腺肥大、尿失禁、重症筋無力症、および腎疾患を患う個体が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0107】

治療に適した対象には、口腔病変、疲労、皮膚驚口瘡、発熱、食欲不振、下痢、アフタ性潰瘍、吸収不良、血小板減少症、体重減少、貧血、リンパ節腫大、マイコバクテリウムアビウムコンプレックス等の二次状態への易罹患性およびその重症性、サルモネラ症、梅毒、神経梅毒、結核（TB）、細菌性血管腫症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、リステリア症、骨盤内炎症性疾患、パーキットリンパ腫、クリプトコッカス髄膜炎、ヒストプラズマ症、カポジ肉腫、リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫（NHL）、原発性 CNS リンパ腫、クリプトスポリジウム症、イソスポラ症、微孢子虫症、ニューモシスチスカリニ肺炎（PCP）、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス（CMV）、肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス（HPV、性器疣贅、子宮頸癌）、伝染性軟属腫、口腔毛状白板症（OHL）、ならびに進行性多巣性白質脳症（PML）を呈する、HIV 陽性のヒトおよび他の哺乳動物対象が含まれる。

30

【0108】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される 1 つ以上の式 I のホルボールエステル化合物（複数可）は、HIV/AIDS および/または関連障害の治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPA は、例示の目的で、単独または 1 つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、HIV/AIDS および関連する状態の治療における治療剤として有効である。

40

【0109】

後天性免疫不全症候群または後天性免疫欠損症候群（AIDS または Aids）は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）による感染によって引き起こされる免疫系への損傷からも

50

たらされる症状および感染症の集合である。免疫系の損傷により、個体は日和見感染症および腫瘍が発生しやすくなる。ウイルスの発達および症状の重症化を遅らせるAIDSおよびHIVの治療は存在するが、既知の治療は存在しない。

【0110】

HIVは、主に、CD4+T細胞、マクロファージ、および樹状細胞といったヒト免疫系の構成要素に感染する、レトロウイルスである。CD4+T細胞が破壊され、それらの総数が血液1μL当たり200個未満のCD4+T細胞まで減少するか、または総リンパ球中の割合として、CD4+T細胞の割合が14%未満に低下すると、細胞性免疫が失われ、AIDSへとつながる。

【0111】

現在、 T_h1 および T_h2 サイトカインのバランスの変化が、HIV感染と関連する免疫の異常制御に寄与し得ると考えられている。 T_h1 細胞は、細胞傷害性T細胞の増殖を刺激するサイトカインを生成する。 T_h2 細胞は、健常者における体液性免疫応答の活性化に關与するサイトカインを生成する。HIV感染からAIDSへの進行は、 T_h2 サイトカインであるIL-4、IL-5、およびIL-10のレベルの増加を伴う、 T_h1 サイトカインであるIL-2、IL-12、およびIFN- γ のレベルの減少によって特徴付けられる。(Clerici, Immunology Today, v. 14, No. 3, p. 107-110, 1993; Becker, Virus Genes 28:1, 5-18 (2004))。HIV感染に対する抵抗性および／またはAIDSへの進行に対する抵抗性は、したがって、 $T_h1 > T_h2$ の優占度に依存し得る。

【0112】

一部のCD4+メモリーT細胞は、組み込まれた転写的に不活性なHIVのプロウイルスを含有する。これらの潜伏的レザーバは、特定の抗原またはサイトカインによる活性化の後に活性化されて、活性な感染性ウイルスを生成し得る。これらのCD4メモリーT細胞の半減期は、少なくとも44ヶ月であり、HIVを排除することを極めて困難にし、末梢血中のHIVレベルが検出不可能な場合でも、抗レトロウイルス療法の長期にわたる継続を要する。

【0113】

プロストラチン、すなわち非腫瘍促進性ホルボールエステルである12-デオキシホルボール13-アセテートは、HIVに誘発される細胞死滅およびウイルス複製の阻害に、いくつかの有効性を示すことが報告されている。プロストラチンは、潜伏的感染細胞系ではウイルス発現を活性化させたが、慢性的感染細胞系には影響がほとんどないかまたは全くなかったことが報告されている。(Gulakowski, et al., Antiviral Research v. 33, 87-97 (1997); Williams, et al., JBC v. 279, No. 40, P. 42008-42017 (2004))。プロストラチンは、TPA等の腫瘍促進性ホルボールエステルとは異なる固有の生物学的活性を有する、別のサブクラスのタンパク質キナーゼC活性化因子を表す。

【0114】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、さらに、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄性白血病急性転化、骨髄異形成、骨髄増殖性症候群を含む白血病等の血液系悪性腫瘍／骨髄障害；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；皮下腺癌；卵巢奇形癌；ならびに前立腺癌を含む、固形および非固形癌を含む新生物疾患を有する哺乳動物対象が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、このような癌は再発性または難治性であり得る。

【0115】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物(複数可)は、新生物疾患の治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤(複数可)との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において

10

20

30

40

50

有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、新生物疾患およびこのような疾患の症状の治療における治療剤として有効である。

【0116】

新生物疾患は、異常および制御不能な細胞分裂によって引き起こされるあらゆる成長または腫瘍であり、これは、リンパ系または血流を通じて身体の他の部分へと広がり得る。このような成長は、悪性または良性、固形または非固形であり得る。

10

【0117】

いくつかの実施形態において、新生物疾患は、急性骨髄性白血病（AML）等の血液系新生物／骨髄障害であり得る。AML（急性骨髄型白血病（acute myelogenous leukemia）、急性骨髄芽球性白血病、急性顆粒球性白血病、および急性非リンパ球性白血病とも称される）は、成人における急性白血病の最も一般的な種類である。AMLでは、骨髄によって生成される幹細胞は、骨髄芽球（または骨髄の芽球）と称される未熟な白血球の一種へと成長する。AMLを患う個体では、これらの骨髄芽球は、健全な白血球へと成熟しない。さらに、AMLを有する個体の幹細胞は、異常な赤血球または血小板へと成長し得る。正常な血球の欠如により、感染、貧血、および易出血の発症が増加する。さらに、白血病細胞は、血液から、中枢神経系（脳、脊髄）、皮膚、および歯肉を含む、身体の他の部分へと広がり得る。

20

【0118】

AMLを有する患者の平均年齢は、64歳を上回る。標準的な化学療法でAMLの治療を受けた60歳を上回る患者の寛解率は、20%に満たない。さらに、先行する血液系障害または過去の白血病誘発化学療法／放射線療法の後にAMLを発症した患者は、同様に乏しい予後を有する。

【0119】

化学療法は、抗新生物薬またはこのような薬物の組み合わせによる癌の治療である。化学療法は、癌性細胞に一般的な特性である、急速に分裂する細胞の複製を損なうことによって機能する。しかしながら、これは、同様に急速に分裂する正常細胞と癌性細胞とを能動的に区別するものではなく、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉のハンセン病、聴覚変化、血液の問題、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、易出血傾向、心臓損傷、肝臓損傷、腎臓損傷、回転性めまい、および脳症等であるがこれらに限定されない多数の副作用を有する。

30

【0120】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、さらに、化学療法を受けている哺乳動物対象が含まれるが、これに限定されない。

【0121】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物（複数可）は、化学療法による副作用の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、化学療法による副作用の予防または治療における治療剤として有効である。

40

50

【0122】

放射線療法は、高活力放射線を使用して、腫瘍を縮小させ、癌細胞を死滅させる。これは、外部から、内的に、または全身的に適用され得る。これは、急性または慢性の副作用を引き起こし得る。急性副作用は治療時に発生し、慢性副作用は、治療が終了した数カ月後または数年後ですら発生する。発生する副作用は、治療を受けている身体の部分、1日当たりの線量、合計線量、患者の一般的な医学的状态、および同時に受ける他の治療に依存する。(National Cancer Institute, 2011)。放射線療法の一般的な副作用は、湿性落屑、苦痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲喪失、便秘、皮膚掻痒、剥皮、口腔および咽頭痛、浮腫、不妊症、線維症、抜毛症、ならびに粘膜乾燥である。

10

【0123】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、さらに、放射線療法を受けている哺乳動物対象が含まれるがこれに限定されない。

【0124】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物(複数可)は、放射線療法による副作用の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤(複数可)との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物(本明細書に開示される化合物の複合体、誘導體、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む)を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、放射線療法による副作用の予防または治療における治療剤として有効である。

20

【0125】

リウマチ性関節炎は、米国人口の約1%に発症している。原因は不明であるが、現在のところ、遺伝的要因および環境的要因の組み合わせにより引き起こされると考えられている。これは、典型的には身体の両側の関節に生じる関節炎の慢性的形態であり、自己免疫疾患とも見なされる。リウマチ性関節炎では、免疫系が滑膜に結合して関節液の蓄積をもたらす、疼痛および多くは全身性炎症を引き起こす。人によって異なった症状が現れるが、一般的には、関節痛、硬直(特に朝または長時間座っていた後)、関節腫脹、発熱、筋肉痛、関節の炎症、およびリウマチ結節を引き起こす。

30

【0126】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、さらに、リウマチ性関節炎を有する哺乳動物対象が含まれるが、これに限定されない。

【0127】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物(複数可)は、リウマチ性関節炎の症状の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤(複数可)との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物(本明細書に開示される化合物の複合体、誘導體、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む)を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、リウマチ性関節炎およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

40

【0128】

世界中で4~6百万人が、慢性的な進行性神経変性脳障害であるパーキンソン病を患う

50

と推定される。これは、遺伝的要因および環境的要因の両方を有すると考えられているが、正確な原因は不明である。パーキンソン病の多くの症状は、ドーパミンの欠如およびノルエピネフリンレベルの低下からもたらされる。それは、レビー小体の存在によっても特徴付けられるが、それらの正確な機能は不明である。パーキンソン病は、振戦、動作緩慢、強直、発語障害、姿勢動揺、および認知症によって特徴付けられる。

【0129】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した哺乳動物対象には、パーキンソン病を有する哺乳動物対象が含まれるが、これに限定されない。

【0130】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される 1 つ以上の式 I のホルボールエステル化合物（複数可）は、パーキンソン病の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、T P A は、例示の目的で、単独または 1 つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、パーキンソン病およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

【0131】

世界的に、脳卒中は、毎年合計 50.5 百万人の死者のうち 4.4 百万人（9 パーセント）を占める、2 番目に多い死亡原因である。（<http://www.theuniversityhospital.com/stroke/stats.htm> University Hospital, Newark New Jersey, 2011）脳卒中生存者の 90% は、何らかの種類の障害を患い、米国における成人障害の主要な原因である。脳卒中は、脳内の血管が詰まるか、または破れた際に起こる。酸素がないと、脳細胞が死滅し始め、顔、腕、または脚の急激な痺れ、刺痛、衰弱、または運動の喪失を引き起こす。それはまた、急激な視覚の変化、発話困難、錯乱、歩行またはバランスの障害、および急激な重度の頭痛も引き起こし得る。脳卒中の後、個体は、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、ならびに衝動性を患う可能性がある。

【0132】

本発明の方法による式 I のホルボールエステル、特に T P A での治療に適した哺乳動物対象には、脳卒中を患っているか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるが、これらに限定されない。

【0133】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される 1 つ以上の式 I のホルボールエステル化合物（複数可）は、脳卒中の作用の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、T P A は、例示の目的で、単独または 1 つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、脳卒中およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

【0134】

前立腺肥大は、60 代では半数を上回り、70 代および 80 代では 90 パーセントもの男性に症状が生じる。前立腺が肥大すると、その周囲の組織の層によりその膨張が阻止され、腺が尿道に対して圧迫される。膀胱壁は、肥厚して過敏になり、少量の尿を有する場

合ですら収縮し始め、より頻繁な排尿を引き起こす。最終的に、膀胱は衰弱し、自身で排泄する能力を喪失する。(N I H公開番号第07-3012号、2006年) 前立腺肥大の最も一般的な症状は、尿流の遅延、中断、低下; 切迫感および漏れまたは滴下; ならびにより頻繁な排尿(特に夜間)である。さらなる症状には、排尿終了時の尿滴下、尿閉、不完全な排尿、失禁、頻尿、排尿痛、血尿、排尿の減速もしくは遅延、または排尿時の力みが挙げられる。

【0135】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、前立腺肥大を患っているか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0136】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物(複数可)は、前立腺肥大の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤(複数可)との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物(本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む)を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、前立腺肥大およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

20

【0137】

自己免疫障害は、免疫系が健常な身体組織を誤って攻撃および破壊する場合に生じる状態である。自己免疫障害を有する個体において、免疫系は、健常な身体組織と抗原とを区別することができない。その結果が、正常な身体組織を破壊する免疫応答である。重症筋無力症では、抗体は、身体自体のタンパク質を対象とする。自己抗体は、最も一般的には、筋肉収縮を刺激する神経伝達物質であるアセチルコリンの運動終板内の受容体である、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に対して働く。(Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science (1973) 180: 871-2) 重症筋無力症の症状には、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害が挙げられる。

30

【0138】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、自己免疫障害を有するか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるがこれらに限定されない。

【0139】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物(複数可)は、重症筋無力症を含む自己免疫障害の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤(複数可)との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物(本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む)を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、重症筋無力症を含む自己免疫障害およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

40

【0140】

手根管症候群は、前腕から手のひらへと走る正中神経が、手首で圧迫されるかまたは締め付けられるようになる場合に生じる。時には、炎症を起こした腱による肥厚または他の

50

腫脹が、手根管を狭窄し、正中神経を圧搾させる。その結果、手および手首から腕へと広がる疼痛、衰弱、または痺れが起こり得る。痛みの感覚は、他の状態を示す可能性があるが、手根管症候群は、最も一般的で広く知られる、身体の末梢神経が圧搾または損傷される絞扼性神経障害である。（N I H公開番号第03-4898号、2002年）

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、手根管症候群を有するか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるがこれらに限定されない。

【0141】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物（複数可）は、手根管症候群の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、手根管症候群の予防または治療における治療剤として有効である。

10

【0142】

慢性腎疾患は、腎臓を損傷し、水と電解質とのバランスの調節、代謝廃棄物の排出、ならびにヒトの身体に必須のホルモンの分泌を行うそれらの能力を低下させる状態である。腎疾患の症状には、尿失禁、尿排泄の増加、尿毒症、および乏尿症が挙げられる。

20

【0143】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、腎疾患を有するか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるが、これらに限定されない。

【0144】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物（複数可）は、腎疾患の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独または1つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、腎疾患およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

30

【0145】

尿失禁は、一般的で、多くの場合気恥ずかしい問題である。重症度は、咳嗽またはくしゃみの際の偶発的な漏れから、完全な制御の喪失までに及び得る。尿失禁は、感染、妊娠、加齢、膀胱結石、前立腺癌、膀胱癌、閉塞症、前立腺炎、子宮摘出、および投薬を含む、種々の条件によって引き起こされ得る。これは、一過性または永続性であり得る。

40

【0146】

本発明の方法による式Iのホルボールエステル、特にTPAでの治療に適した哺乳動物対象には、尿失禁を有するか、またはその危険性にある哺乳動物対象が含まれるが、これらに限定されない。

【0147】

本発明の方法および組成物の範囲内で、本明細書に開示される1つ以上の式Iのホルボールエステル化合物（複数可）は、尿失禁の予防または治療に有効な薬剤として、効果的に製剤化または投与される。例示的な実施形態において、TPAは、例示の目的で、単独

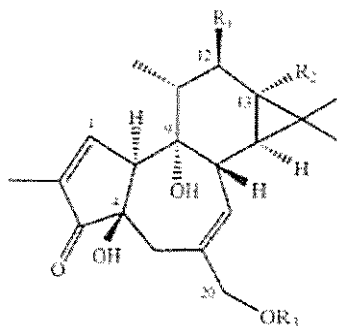
50

または1つ以上の補助治療剤（複数可）との組み合わせで、薬学的製剤および治療方法において有効な薬剤であることが例証される。本開示はさらに、天然または合成化合物の形態で、さらなる薬学的に許容されるホルボールエステル化合物（本明細書に開示される化合物の複合体、誘導体、塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせを含む）を提供し、それらは、本発明の方法および組成物の範囲内で、尿失禁およびその症状の予防または治療における治療剤として有効である。

【0148】

ホルボールは、ジテルペンのチグリアンファミリーの天然の植物由来多環式アルコールである。これは、クロトンチグリウムの種に由来するクロトン油の加水分解生成物として、1934年に初めて単離された。それは、ほとんどの極性有機溶媒および水中に良好な可溶性を有する。ホルボールのエステルは、以下の式Iの一般構造を有し、

【化13】

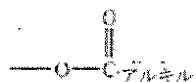


【0149】

式I

R₁ および R₂ は、水素、

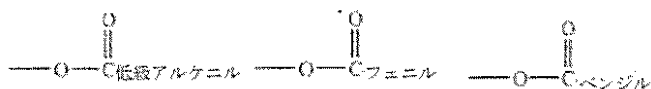
【化14】



【0150】

（式中、アルキル基は、1～15個の炭素原子を含有する）、

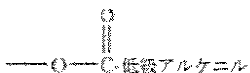
【化15】



【0151】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃ は、水素、

【化16】



【0152】

またはその置換誘導体であり得る。

【0153】

本明細書に使用される「低級アルキル」または「低級アルケニル」とは、1～7個の炭素原子を含有する部分を意味する。式Iの化合物において、アルキルまたはアルケニル基は、直鎖または分岐鎖であり得る。いくつかの実施形態において、R₁ または R₂ のいずれかまたは両方が、長鎖炭素部分である（すなわち、式Iは、デカノエートまたはミリステートである）。

【0154】

本明細書の式のアルキル、アルケニル、フェニル、およびベンジル基は、非置換である

か、またはハロゲン、好ましくは、塩素、フッ素、もしくは臭素；ニトロ；アミノ；および類似の種類のラジカルで置換され得る。

【0155】

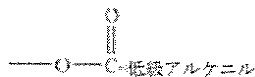
クロトンチグリウム等の植物源からの任意の調製物または抽出物を含む、ホルボールエステルの有機および合形成態は、本明細書における実施形態の範囲内での使用に有用な、ホルボールエステル（またはホルボールエステル類似体、関連する化合物、および／もしくは誘導体）を含む組成物として企図される。本明細書における実施形態の範囲内での使用に有用なホルボールエステルおよび／または関連する化合物は、典型的に、式 I に図示される構造を有するが、このような化合物の機能的に同等な類似体、複合体、抱合体、および誘導体もまた、本発明の範囲内であることが当業者には理解されるであろう。

10

【0156】

より詳細な実施形態において、HIVおよびAIDS、ならびに／または新生物疾患の治療ならびに／または予防に有用な候補化合物を提供するように、上述の式 I による例示的な構造的修正を選択し、式中、 R_1 および R_2 のうちの少なくとも1つは、水素以外であり、 R_3 は、水素、

【化17】

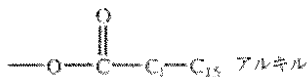


【0157】

およびその置換誘導体からなる群から選択される。別の実施形態において、 R_1 または R_2 のいずれかは

20

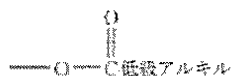
【化18】



【0158】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化19】



30

【0159】

であり、 R_3 は水素である。

【0160】

HIVおよびAIDSならびに／または新生物疾患、特にAML等の細胞変性疾患の治療に有用な式 I のホルボールエステル化合物の例示的な実施形態は、以下の式 II に示されるホルボール 12-ミリステート-13-アセート（PMAまたは12-O-テトラデカノイル-ホルボール-13-アセート（TPA））に見出される。

The chemical structure of compound 6 is shown below. It features a complex polycyclic core with several functional groups:

- A methyl group (CH_3) attached to one of the rings.
- A hydroxyl group (OH) attached to another ring.
- An ester group ($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$) attached to the structure.
- A long-chain alkyl group ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}$) attached via an oxygen atom.
- A hydroxymethyl group (CH_2OH) at the bottom.
- Methyl groups (CH_3) are also present on the right side of the structure.

10

【 0 1 6 1 】

式 I I

20

30

【 0 1 6 2 】

40

【 0 1 6 3 】

50

／または対象における悪性腫瘍と関連する1つ以上の症状（複数可）もしくは状態（複数可）を緩和させるのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、悪性腫瘍を起こしやすいヒトおよび他の哺乳動物対象において、新生物疾患に関連する状態の症状を緩和する治療方法に有効である。

【0164】

本明細書に記載される組成物は、化学療法の副作用の予防または緩和に有効な式Iのホルボールエステル化合物の量を含む、化学保護組成物を含む。「化学保護」、「抗炎症」、「好中球刺激」、「赤血球生成刺激」、「骨吸収阻害」、「骨強化」、「制吐」、「鎮痛」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象における化学療法の副作用のうちの1つ以上をある程度緩和するのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、化学療法を受けているヒトおよび他の哺乳動物対象において、化学療法の副作用を緩和する治療方法に有効である。

10

【0165】

本明細書に記載される組成物は、放射線療法の副作用の予防または緩和に有効な式Iのホルボールエステル化合物の量を含む、放射線療法保護組成物を含む。「放射線保護」、「放射保護」、「抗腫瘍」、「細胞保護」、「抗粘膜炎」、「上皮刺激」、「抗線維性」、「血小板刺激」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象における化学療法の副作用のうちの1つ以上をある程度緩和させるのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、放射線療法を受けているヒトおよび他の哺乳動物対象において、放射線療法の副作用を緩和する治療方法に有効である。

20

【0166】

本明細書に記載される組成物は、哺乳動物対象において脳卒中または脳卒中の関連症状もしくは続発症の予防および／または治療に有効である、脳卒中損傷の緩和または予防に有効な式Iのホルボールエステル化合物の量を含む、脳卒中治療組成物を含む。「脳卒中治療」、「抗凝固」、「抗コレステロール」、「血管拡張」、「抗高血圧」、または「神経保護」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象における脳卒中の1つ以上の症状またはその続発症をある程度緩和するために治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、脳卒中を起こしやすいかまたはそれを患うヒトおよび他の哺乳動物対象において、脳卒中の症状または脳卒中の続発症を予防または緩和する治療方法に有効である。

30

【0167】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象においてパーキンソン病または関連症状の予防および／または治療に有効である、式Iのホルボールエステル化合物の有効量を含む、パーキンソン病治療組成物を含む。「パーキンソン病治療」、「ドーパミン増加」、「カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害」、「芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害」、「ドーパミンアゴニスト」、「神経保護」、または「抗コリン作用」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象におけるパーキンソン病の症状のうちの1つ以上をある程度緩和または予防するために治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、パーキンソン病を患うかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、パーキンソン病の症状を予防または緩和する治療方法に有用である。

40

【0168】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象において前立腺肥大またはその関連症状もしくは続発症の予防および／または治療に有効である、式Iの化合物のホルボールエステルの有効量を含む、前立腺肥大治療組成物を含む。「前立腺肥大治療」、「I型5- α 還元酵素阻害」、または「筋肉弛緩」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象における前立腺肥大の1つ以上の症状またはその続発症をある程度緩和させるのに治療上有効である。例示

50

的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、前立腺肥大を有するかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、前立腺肥大の症状または続発症を予防または緩和させる治療方法に有効である。

【0169】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象においてリウマチ性関節炎または関連症状の予防および／または治療に有効である、抗リウマチに有効な式 I の化合物のホルボールエステルの量を含む、リウマチ性関節炎治療組成物を含む。「抗リウマチ」、「抗炎症」、「免疫抑制」、「TNF 阻害」、「抗菌」、「カルシニューリン阻害」、「ピリミジン合成阻害」、「5-L O 阻害」、「抗葉酸」、「IL-1 受容体アンタゴニスト」、または「T 細胞共刺激阻害剤」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象におけるリウマチ性関節炎の 1 つ以上の症状をある程度緩和させるのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、リウマチ性関節炎を有するかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、リウマチ性関節炎の症状を予防または緩和する治療方法に有効である。

10

【0170】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象において重症筋無力症等の自己免疫疾患またはその関連症状もしくは続発症の予防および／または治療に有効である、自己免疫疾患治療に有効な式 I の化合物のホルボールエステルの量を含む、自己免疫疾患治療組成物を含む。「自己免疫障害治療」、「重症筋無力症治療」、「免疫抑止」、「抗体抑制」、または「抗コリンエステラーゼ」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象において自己免疫疾患、特に重症筋無力症の 1 つ以上の症状またはその続発症をある程度緩和させるのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、重症筋無力症を有するかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、重症筋無力症の症状を予防または緩和する治療方法に有効である。

20

【0171】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象において腎疾患または関連症状もしくは続発症の予防および／または治療に有効である、式 I の化合物のホルボールエステルの有効量を含む、腎疾患治療組成物を含む。「腎疾患治療」、「抗コリン作用」、または「抗鬱」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象において失禁を含む腎疾患の 1 つ以上の症状またはその続発症をある程度緩和させるのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、腎疾患を有するかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、腎疾患の症状を予防または緩和する治療方法に有効である。

30

【0172】

本明細書に記載される組成物は、さらに、哺乳動物対象において尿失禁の予防および／または治療に有効である、式 I の化合物のホルボールエステルの有効量を含む、尿失禁治療組成物を含む。「排尿制御向上」、「抗コリン作用」、「抗菌」、または「抗鬱」に有効な活性化合物の量は、単回または複数回の単位投薬形態において、治療的介入の指定期間にわたり、対象における尿失禁の 1 つ以上の症状をある程度緩和するのに治療上有効である。例示的な実施形態の範囲内で、本発明の組成物は、腎疾患を有するかまたはその危険性にあるヒトおよび他の哺乳動物対象において、尿失禁の症状を予防または緩和する治療方法に有効である。

40

【0173】

化学療法作用、化学保護、放射線保護、脳卒中の緩和、パーキンソン病の治療、前立腺肥大の治療、リウマチ性関節炎の治療、抗加齢、腎疾患の治療、排尿制御の向上、自己免疫疾患の治療、および HIV の治療を含む、本発明のホルボールエステル治療組成物は、典型的に、式 I のホルボールエステル化合物の有効量または単位投薬量を含み、これは、安定性、送達、吸収、半減期、効能、薬物動態、および／もしくは薬力学の強化、不都合

50

な副作用の低減、または薬学的用途への他の利点の提供を行い得る、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、ビヒクル、乳化剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、および／または他の添加剤とともに製剤化され得る。式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物の有効量（例えば、有効濃度／量の T P A、または選択された T P A の薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、多形体、および／もしくはプロドラッグを含む単位用量）は、臨床的および患者特異的な因子に応じて、当業者によって容易に決定される。ヒトを含む哺乳動物対象への投与に有効な活性化合物の好適な単位投薬量は、約 10 ～ 約 1500 μg 、約 20 ～ 約 1000 μg 、約 25 ～ 約 750 μg 、約 50 ～ 約 500 μg 、約 150 ～ 約 500 μg 、約 125 μg ～ 約 500 μg 、約 180 ～ 約 500 μg 、約 190 ～ 約 500 μg 、約 220 ～ 約 500 μg 、約 240 ～ 約 500 μg 、約 260 ～ 約 500 μg 、約 290 ～ 約 500 μg の範囲に及び得る。ある特定の実施形態において、疾患治療に有効な式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体の化合物の投薬量は、例えば、10 ～ 25 μg 、30 ～ 50 μg 、75 ～ 100 μg 、100 ～ 300 μg 、または 150 ～ 500 μg というより狭い範囲内で選択され得る。これらおよび他の有効な単位投薬量は、単回投与、または 1 日、1 週間、もしくは 1 ヶ月に複数回の投与の形態、例えば、1 日、1 週間、または 1 ヶ月につき 1 ～ 5 回または 2 ～ 3 回行われる投与を含む、投与レジメンで、投与され得る。1 つの例示的な実施形態において、10 ～ 30 μg 、30 ～ 50 μg 、50 ～ 100 μg 、100 ～ 300 μg 、または 300 ～ 500 μg の投薬量が、1 日につき 1、2、3、4、または 5 回投与される。より詳細な実施形態において、50 ～ 100 μg 、100 ～ 300 μg 、300 ～ 400 μg 、または 400 ～ 600 μg の投薬量が、1 日に 1 または 2 回投与される。さらなる実施形態において、50 ～ 100 μg 、100 ～ 300 μg 、300 ～ 400 μg 、または 400 ～ 600 μg の投薬量が、1 日おきに投与される。代替的な実施形態において、投薬量は、体重に基づいて計算され、例えば、1 日当たり約 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 187.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 1 日当たり約 175 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 1 日当たり約 157 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 75 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり 2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり 2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、または 1 日当たり 3 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の量で、投与され得る。

【0174】

他の実施形態において、投薬量は、より低頻度で、例えば、1 日おきに 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 187.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 175 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 1 日おきに約 157 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに約 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 75 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日おきに 2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、1 日当たり 2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、または 1 日当たり 3 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～ 約 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ で、投与されてもよい。さらなる実施形態において、投薬量は、臨床的および患者特異的な因子に応じて、3 回／週、4 回／週、5 回／週、平日のみ、他の治療レジメンに合わせてのみ、数日間連続して、または任意の適切な投薬レジメンで、投与され得る。

【0175】

細胞変性疾患の治療に有効な量（A I D S 治療、H I V 予防、H I V 治療、H I V レザーバ活性化、T h 1 サイトカイン増加、E R K リン酸化誘発、化学療法、抗腫瘍、癌治療、寛解誘発、寛解維持、アポトーシス誘発に有効な量）の式 I のホルボールエステル化合物を含む本発明の組成物の送達量、時間、および形式は、個体毎に、体重、年齢、性別、および個体の状態、細胞変性疾患および／または関連する症状の進行度、投与が予防的または治療的であるか等の要因に応じて、ならびに薬物の送達、吸収、半減期を含む薬物動態、および効力に影響を及ぼすことが既知の他の要因に基づいて、日常的に調節される

。

【0176】

本発明の主題の疾患治療（あるいは、「AIDS治療」、「HIV治療」、「HIV予防」、「HIVレザバ活性化」、または「Th1サイトカイン増加」、「ERKリン酸化誘発」、「化学療法」、「抗腫瘍」、「癌治療」、「アポトーシス誘発」、「寛解誘発」、「寛解維持」、「化学保護」、「抗炎症」、「好中球刺激」、「赤血球生成刺激」、「骨吸収阻害」、「骨強化」、「制吐」、「鎮痛」、「放射線保護」、「抗腫脹」、「細胞保護」、「抗粘膜炎」、「上皮刺激」、「抗線維」、「血小板刺激」、「脳卒中治療」、「抗凝固」、「抗コレステロール」、「血管拡張」、「抗高血圧」、「パーキンソン病治療」、「ドーパミン増加」、「カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害」、「芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害」、「ドーパミンアゴニスト」、「神経保護」、「抗コリン作用」、「前立腺肥大治療」、「II型5- α 還元酵素阻害」、「筋肉弛緩」、「抗リウマチ」、「抗炎症」、「免疫抑制」、「TNF阻害」、「抗菌」、「カルシニューリン阻害」、「ピリミジン合成阻害」、「5-LO阻害」、「抗葉酸」、「IL-1受容体アンタゴニスト」、「T細胞共刺激阻害」、「自己免疫障害治」、「重症筋無力症治療」、「免疫抑止」、「抗体抑制」、「抗コリンエステラーゼ」、「腎疾患治療」、「排尿制御の向上」、「抗鬱」）製剤の有効な単回または複数回投与の治療レジメンは、通常、対象におけるAIDSもしくは新生物疾患、例えば、癌および関連する日和見疾患、脳卒中、自己免疫疾患、腎疾患、尿失禁、パーキンソン病、手根管症候群、または前立腺肥大を含む疾患の症状を実質的に予防または緩和する、ならびに／あるいは対象におけるAIDS、癌等の新生物疾患、自己免疫疾患、加齢、尿失禁、腎疾患、パーキンソン病、手根管症候群、前立腺肥大、化学療法治療、または放射線治療と関連する1つ以上の症状を実質的に予防または緩和するのに必要および十分である、最低限の投薬レジメンに近似するように選択される。投薬量および投与プロトコルには、多くの場合、数日間、またはさらには数週間もしくは数年間にわたる反復投与療法が含まれる。有効な治療レジメはまた、数日間、数週間、数ヶ月、またはさらには数年間にわたって継続する、1日1回または1日につき複数回の投与に基づいて行われる予防的投薬を伴う場合もある。

【0177】

種々のアッセイおよびモデル系を容易に用いて、細胞変性疾患の治療の治療的有効性を判定することができる。例えば、HIVまたはAIDSの治療の有効性は、当業者に既知の他の有効性判定方法の中でも、ウイルス負荷の減少、CD4数の増加、CD3数の増加、IL-2およびIFN産生の増加、IL-4およびIL-10産生の減少、ならびにAIDSの症状の減少もしくは排除によって、示すことができる。

【0178】

本発明の組成物および方法の有効性は、例えば、HIV抗体、ウイルス負荷、CD4レベル、CD8数、およびCD3数についての血液検査を通じて示すことができる。CD4の正常レベルは、1マイクロリットル当たり600～1200、またはリンパ球の32～68%である。350未満のCD4数を有する個体は、免疫系が弱っている。200未満のCD4数を有するものは、AIDSを有するとみなされる。健常個体におけるCD8レベルは、一般に、1マイクロリットル当たり150～1000である。健常個体におけるCD3レベルは、一般に、1マイクロリットル当たり約885～2270である。CD3、CD4、およびCD8細胞のレベルは、例えば、フローサイトメトリーを使用して測定することができる。本発明の組成物の有効量は、CD3、CD4、およびCD8陽性細胞のレベルを、少なくとも10%、20%、30%、50%以上の減少率で、最大75～90%、または95%以上増加させる。有効量はまた、個体のCD3、CD4、およびCD8プロファイルを、各種類の糖タンパク質に最適な分類に近づける。

【0179】

個体はまた、 β_2 -ミクログロブリン（ β_2 -M）試験を使用して評価してもよい。 β_2 -ミクログロブリンは、細胞が死滅した際に血中に放出されるタンパク質である。 β_2 -Mの血中レベルの上昇は、AIDSの進行を測定するために使用することができる。本

発明の組成物の有効量は、 β_2 -M量の増加を減少または中断させる。

【0180】

有効性は、さらに、全血球算定(CBC)を用いて示すことができる。CBCで得られる測定値には、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、赤血球分布幅、ヘマトクリット、およびヘモグロビンの量が含まれる。CBCにおける具体的なAIDS関連の兆候には、低ヘマトクリット値、血小板数の急激な減少、および低い好中球レベルが挙げられる。本発明の組成物の有効量は、全血球算定で測定されるレベルを、10%、20%、30%、50%以上の増加率で、最大75~90%、または95%以上増加させる。有効量はまた、個体の血中タンパク質を、各種類のタンパク質に最適な分類に近づける。

【0181】

本発明の組成物および方法の有効性はまた、口腔病変、疲労、皮膚贅口瘡、発熱、食欲不振、下痢、アフタ性潰瘍、吸収不良、血小板減少症、体重減少、貧血、およびリンパ節腫大を含むがこれらに限定されない、HIVまたはAIDSの症状の減少によって示すことができる。

【0182】

本発明の組成物および方法の有効性はまた、マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サルモネラ症、梅毒、神経梅毒、結核(TB)、細菌性血管腫症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、リステリア症、骨盤内炎症性疾患、パーキットリンパ腫、クリプトコッカス髄膜炎、ヒストプラズマ症、カポジ肉腫、リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫(NHL)、原発性CNSリンパ腫、クリプトスポリジウム症、イソスポラ症、微孢子虫症、ニューモシスチスカリニ肺炎(PCP)、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス(CMV)、肝炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス(HPV、性器疣贅、子宮頸癌)、伝染性軟属腫、口腔毛状白板症(OHL)、および進行性多巣性白質脳症(PML)等の二次または日和見性状態への易罹患性および重症度の減少によっても表すことができる。

【0183】

有効性はまた、HIV感染対象における検出可能なHIVの低減、正常なT細胞数の維持、または正常なp24抗原レベルの維持によって表すことができる。

【0184】

新生物疾患の治療における有効性はまた、ECOGパフォーマンススケール、Karnofskyパフォーマンススケール、血球の顕微鏡検査、骨髄穿刺および生検、細胞遺伝学的分析、生検、免疫表現型検査、血液化学検査、全血球算定、リンパ節生検、末梢血塗抹、腫瘍もしくは病変部の視覚分析、または当業者に既知である悪性腫瘍および腫瘍進行を評価および／もしくは診断する任意の他の方法等であるがこれらに限定されない多数の方法によって判定することができる。

【0185】

例えば、血液系悪性腫瘍／骨髄障害における本明細書の組成物および方法の有効性は、絶対好中球数(ANC)を使用して評価することができる。正常なANCは、1,500~8,000/mm³である。血液系悪性腫瘍／骨髄障害を患う個体は、1500/mm³未満のANCを有することが多く、500/mm³未満のレベルにすら達する場合がある。本明細書の組成物および方法の有効量は、個体のANCを、10%、20%、30%、50%以上の増加率で、最大75~90%、または95%以上増加させる。有効量は、ANCレベルを、約1500/mm³を上回って増加させ得る。

【0186】

血液系悪性腫瘍／骨髄障害の治療における本明細書の組成物および方法の有効性はさらに、例えば、血小板数を用いて評価することができる。血小板数は、通常は、1マイクロリットル当たり150,000~450,000(×10⁶/リットル)の血小板である。血液系悪性腫瘍／骨髄障害を患う個体は、1マイクロリットル当たり100,000未満の血小板数を有し得る。本明細書の組成物および方法の有効量は、個体の血小板数を、10%、20%、30%、50%以上の増加率で、最大75~90%、または95%以

10

20

30

40

50

上増加させる。有効量は、血小板レベルを、1マイクロリットル当たり100,000を上回って増加させ得る。

【0187】

血液系悪性腫瘍／骨髄障害の治療における本明細書の組成物および方法の有効性はさらに、例えば、骨髄芽球数を測定することによって、評価することができる。骨髄芽球は、通常、骨髄中では細胞の5%未満を占めるが、循環血液中には存在するはずのないものである。本明細書の組成物および方法の有効量は、骨髄芽球数を、10%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上の減少率で減少させ得る。有効量は、骨髄芽球を5%未満に減少させ得る。

【0188】

血液系悪性腫瘍／骨髄障害の治療における本明細書の組成物および方法の有効性はさらに、アウエル小体の存在について骨髄芽球を試験することによって評価することができる。本発明の組成物の有効量は、確認できるアウエル小体の数を、10%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上の減少率からアウエル小体の完全な排除まで減少させる。

【0189】

本発明の組成物および方法の有効性はまた、貧血；慢性疲労；鼻、歯肉、および皮下の出血等の出血過剰または易出血性；易紫斑、特に明らかな原因のない紫斑；息切れ；点状出血；回帰熱；歯肉腫脹；回復の遅い切創；骨関節の不快感；回帰感染；体重減少；掻痒；寝汗；リンパ節腫脹；発熱；腹痛および不快感；視覚障害；咳嗽；食欲喪失；胸部の疼痛；嚥下困難；顔、頸部、および上肢の腫脹；頻尿、特に夜間；排尿開始困難または排尿抑止困難；尿流の低下または中断；排尿時疼痛または灼熱痛；勃起困難；射精時疼痛；尿または精液中の血液；腰、臀部、または大腿上部の頻発疼痛または硬直；ならびに衰弱を含むがこれらに限定されない、新生物疾患を患う対象の症状の減少によって示すことができる。

【0190】

本発明の組成物および方法の有効性はまた、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉のハンセン病、聴覚変化、血液の問題、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、易出血傾向、心臓損傷、肝臓損傷、腎臓損傷、回転性めまい、および脳症を含むがこれらに限定されない、化学療法治療の症状の減少によって示すことができる。

【0191】

本発明の組成物および方法の有効性はまた、同様の放射線療法治療を受けたものと比較して、湿性落屑、苦痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲喪失、便秘、皮膚掻痒、剥皮、口腔および咽頭痛、浮腫、不妊症、線維症、抜毛症、ならびに粘膜乾燥を含むがこれらに限定されない、放射線療法に伴う症状の減少によって示すことができる。

【0192】

リウマチ性関節炎の治療における有効性は、例えば、以下の実施例30に記載される、コラーゲン誘発関節炎、プリスタン誘発関節炎、アジュバント誘発関節炎、レンサ球菌細胞壁誘発関節炎、卵白アルブミン誘発関節炎、抗原誘発関節炎、または空気嚢モデルを含む、種々の動物モデルの使用を通じて示すことができる。

【0193】

リウマチ性関節炎の治療における本発明の組成物および方法の有効性はまた、関節痛、硬直（特に朝または長時間座った後）、関節腫脹、発熱、筋肉痛、関節の炎症、およびリウマチ結節を含むがこれらに限定されない、リウマチ性関節炎の症状の減少によって示すことができる。

【0194】

リウマチ性関節炎の治療における本発明の組成物および方法の有効性はまた、赤血球沈降速度の変化によって示すことができる。リウマチ性関節炎を有する個体は、赤血球沈降レベルの上昇を有することが多い。本発明の組成物の有効量は、赤血球沈降のレベルを、

10

20

30

40

50

初期診断の赤血球沈降レベルよりも、10%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上の減少率で減少させる。有効性はまた、リウマチ因子および抗環状ストリン化抗体のレベルの変化によっても示すことができる。

【0195】

パーキンソン病の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、振戦、動作緩慢、強直、発語障害、姿勢動揺、および認知症を含むがこれらに限定されない、パーキンソン病の症状の減少によって示すことができる。パーキンソン病の治療における本発明のホルボールエステル化合物の有効性はさらに、ドーパミンおよび／またはノルエピネフリンレベルの増加によって示すことができる。このようなレベルは、正常レベルの10%、20%、30%、50%以上の増加率、最大75～90%、または95%以上増加し得る。

10

【0196】

パーキンソン病の治療における本発明の組成物および方法の有効性はさらに、レビー小体の存在の減少によって示すことができる。有効性はまた、MPTP誘発パーキンソン病、レテノン（retenone）誘発パーキンソン病、外科手術誘発パーキンソン病、パラコート誘発パーキンソン病、6-OHDA誘発パーキンソン病、またはα-シヌクレイン過剰発現マウス等の動物モデルの使用を通じて示すことができる。本発明の組成物および方法の使用は、これらのモデルに発現されるパーキンソン病の症状を、対照動物よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、または96%以上の減少率で減少させる。

【0197】

20

脳卒中の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、実施例22に示される一過性中大脳動脈閉塞、実施例21に示される恒久性中大脳動脈閉塞、血管内糸状体中大脳動脈閉塞、実施例20に示される閉栓性中大脳動脈閉塞、エンドセリン-1に誘発される動脈および静脈の狭窄、または大脳皮質の光血栓形成を含む、種々のモデル系を使用して示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、モデル系が呈する症状を、対照動物よりも、0%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、または96%以上の減少率で減少させる。

【0198】

脳卒中の治療における本発明の組成物および方法の有効性はさらに、脳卒中を患っている個体に現れる症状の減少によって示すことができる。このような症状には、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、ならびに衝動性が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上の減少率で減少させる。

30

【0199】

前立腺肥大の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、尿流の遅延、中断、低下；切迫感および漏れまたは滴下；より頻繁な排尿；排尿終了時の尿滴下；尿閉；不完全な排尿；失禁；頻尿；排尿痛；血尿；排尿の減速もしくは遅延；または排尿時の力みを含むがこれらに限定されない、前立腺肥大と関連する症状の減少によって示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上の減少率で減少させる。

40

【0200】

前立腺肥大の治療における本発明の組成物および方法の有効性はさらに、排尿後の残尿検査、圧尿流検査、または細胞検査等の種々の検査の使用を通じて示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、ホルボールエステル化合物での治療前の結果よりも、0%、20%、30%、50%以上、最大75～90%、96%以上、残尿量を減少させるか、または圧尿流を増加させる。

【0201】

50

重症筋無力症の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害を含むがこれらに限定されない、重症筋無力症と関連する症状の減少によって示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、96%以上の減少率で減少させる。

【0202】

重症筋無力症の治療における本発明の組成物および方法の有効性はまた、テンシロン試験もしくはアイス試験、神経伝導検査、単一筋線維EMG、またはアセチルコリン受容体に対する血清抗体の検出を用いて判定することができる。有効性はさらに、完全フロイントアジュバント中のゴマフシビレエイ (*torpedo californica*) のアセチルコリン受容体 (AChR) による動物の免疫付与によるもの等、重症筋無力症の動物モデルを使用して判定することができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態および／または対照よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、96%以上の減少率で減少させる。

10

【0203】

手根管症候群の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、手および手首から腕へと広がる疼痛、衰弱、または痺れを含むがこれに限定されない、手根管症候群と関連する症状の減少によって示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、96%以上の減少率で減少させる。

20

【0204】

腎疾患の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、尿失禁、尿排泄の増加、尿毒症、または乏尿症を含むがこれらに限定されない腎疾患と関連する症状の減少によって示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、96%以上の減少率で減少させる。

【0205】

尿失禁の治療における本発明の組成物および方法の有効性は、尿失禁と関連する症状の減少によって示すことができる。本発明のホルボールエステル組成物の使用は、個体が呈する症状を、初期状態よりも0%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、96%以上の減少率で減少させる。

30

【0206】

本明細書に記載の示される状態のそれぞれについて、試験対象は、対象における疾患、または関連疾患もしくは状態によって引き起こされるか、またはそれと関連する1つ以上の症状（複数可）を、プラセボ処置対象または他の好適な対照対象と比較して、10%、20%、30%、50%以上、最大75~90%、または96%以上の低減を示す。

【0207】

本発明のさらなる態様の範囲内で、組み合わせの多重活性治療組成物または協調的治療方法をもたらすように、式Iのホルボールエステル化合物の有効量と、式Iのホルボールエステル化合物と組み合わせて製剤化されるか、またはそれとともに協調的に投与される、1つ以上二次または補助剤（複数可）とを用いる、組み合わせ疾患治療（「AIDS治療」、「HIV予防」、「HIV治療」、「HIVレザerva活性化」、「Th1サイトカイン増加」、「ERKリン酸化誘発」、「アポトーシス誘発」、「化学療法」、「抗腫瘍」、「癌治療」、「寛解誘発」、「寛解維持」、「化学保護」、「抗炎症」、「好中球刺激」、「赤血球生成刺激」、「骨吸収阻害」、「骨強化」、「制吐」、「鎮痛」、「放射線保護」、「抗腫脹」、「細胞保護」、「抗粘膜炎」、「上皮刺激」、「抗線維」、「血小板刺激」、「脳卒中治療」、「抗凝固」、「抗コレステロール」、「血管拡張」、「抗高血圧」、「失禁向上」、「パーキンソン病治療」、「ドーパミン増加」、「カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害」、「芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害」、「ドーパミンアゴニスト」、「神経保護」、「抗コリン作用」、「前立腺肥大治療」

40

50

、「I I 型 5- α 還元酵素阻害」、「筋肉弛緩」、「抗リウマチ」、「抗炎症」、「免疫抑制」、「TNF阻害」、「抗菌」、「カルシニューリン阻害」、「ピリミジン合成阻害」、「5-L O阻害」、「抗葉酸」、「IL-1受容体アンタゴニスト」、「T細胞共刺激阻害」、「自己免疫障害治」、「重症筋無力症治療」、「抗体抑制」、「抗コリンエステラーゼ」、「腎疾患治療」、「抗鬱」) 製剤および協調的投与方法を、提供する。

【0208】

この文脈において、例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステルを、1つ以上の二次抗AIDS剤（複数可）と組み合わせるか、または選択された組み合わせ製剤もしくは協調的治療レジメンにおいて、標的とされる（もしくは関連する）疾患、状態、および／もしくは症状（複数可）の治療もしくは予防に有用である、1つ以上の補助治療剤（複数可）と組み合わせる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連する誘導体化合物は、対象におけるHIV/AIDSおよび／または日和見性もしくは二次疾患もしくは状態の1つ以上の症状（複数可）の治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせる製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈において例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、例えば、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、チプラナビル、およびアンプレナビルを含むがこれらに限定されないプロテアーゼ阻害剤；ジドブジン、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、ザルシタビン、エムトリシタビン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、AVX754、およびアバカビルを含むがこれらに限定されないヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；ネバリピン、デラビルジン、カラノリドA、TMC125、およびエファビレンツを含むがこれらに限定されない非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン／ジドブジン、アバカビル／ラミブジン、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン、エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、およびロピナビル／リトナビルを含むがこれらに限定されない複合薬；エンフルチド、AMD070、BMS-488043、ホジブジンチドキシル、GSK-873, 140、PRO 140、PRO 542、ペプチドT、SCH-D、TNX-355、およびUK-427, 857を含むがこれらに限定されない侵入および融合阻害剤；アシクロビル、アデホビルジピボキシル、アルデスロイキン、アンホテリシンb、アジスロマイシン、カルシウムヒドロキシルアパタイト、クラリスロマイシン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、エンテカビル、エポエチン α 、エトポシド、フルコナゾール、ガンシクロビル、免疫グロブリン、インターフェロン α -2、イソニアジド、イトラコナゾール、メゲストロール、パクリタキセル、ペグインターフェロン α -2、ペンタミジン、ポリ乳酸、リバビリン、リファブチン、リファンピン、ソマトロピン、テストステロン、トリメトレキサート、およびバルガンシクロビルを含むがこれらに限定されない日和見感染症ならびにAIDSおよびHIVと関連する他の状態の治療薬；GS 9137、MK-0518を含むがこれらに限定されないインテグラーゼ阻害剤；BMS-378806、C31G、カーボポール974P、カラゲナン、硫酸セルロース、シアノビリン-N、硫酸デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、PRO 2000、SPL7013、テノホビル、UC-781、およびIL-2を含むがこれらに限定されない殺菌剤から選択される、1つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせる。

【0209】

さらなる例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、加えて、式 I のホルボールエステルを、1つ以上の二次抗腫瘍剤（複数可）と組み合わせるか、または選択された組み合わせ製剤もしくは協調的治療レジメンにおいて、標的とされる（または関連する）疾患、状態、および／もしくは症状（複数可）の治療もしくは予防に有用である、1つ以上の補助治療剤（複数可）と組み合わせる用いることが可能である。本発明のほとんど

10

20

30

40

50

の組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連する誘導体化合物は、対象における新生物疾患および二次疾患もしくは状態の 1 つ以上の症状（複数可）の治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1 つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ドキソルビシン、ビタミン D 3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸から選択される、1 つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。さらに、放射線治療、ホルモン療法、および外科手術等であるがこれらに限定されない、補助または二次療法を用いてもよい。

10

【0210】

化学療法による副作用の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1 つ以上の追加の化学保護、または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、対象における化学療法による副作用の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1 つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、ペグフィルグラスチム、エポエチン α 、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト、NK₁ アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、およびカンナビノイドから選択される、1 つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。

20

30

【0211】

放射線療法による副作用の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる状態および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1 つ以上の追加の放射線保護、または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、対象における放射線療法による副作用の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1 つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、ケラチノサイト成長因子（KGF）、パリフェルミン、Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン 11、またはプロスタグランジンから選択される、1 つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。

40

【0212】

脳卒中の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1 つ以上の追加の新生物保護または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調

50

的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、脳卒中または脳卒中の作用の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン II 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β 遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、または利尿剤から選択される、1つ以上の二次または補助活性剤と組み合わせ用いる。

【0213】

パーキンソン病の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1つ以上の追加の新生物保護または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、パーキンソン病の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、MAO-B 阻害剤、ピリドキシン、アマンチジン、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、または抗コリン作用薬から選択される、1つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。

【0214】

前立腺肥大の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1つ以上の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、前立腺肥大の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、または α 遮断剤から選択される、1つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。

【0215】

リウマチ性関節炎の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1つ以上の追加の抗リウマチまたは他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、リウマチ性関節炎の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせ製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アナキンラ、アバタセプト、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、リツキシマブ、またはトシリズマブから選択される、1つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせ用いる。

【0216】

重症筋無力症の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1つ以上の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、重症筋無力症の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせて製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、または免疫抑制剤から選択される、1つ以上の二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。

10

【0217】

腎疾患の予防または治療における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、式 I のホルボールエステル化合物を、標的とされる疾患、状態、および／または症状（複数可）の治療または予防に有用である、1つ以上の抗失禁または他の指示、二次または補助治療剤と組み合わせて用いる。本発明のほとんどの組み合わせ製剤および協調的治療方法について、式 I のホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物は、腎疾患の予防または治療に組み合わせとして有効であるか、または協調的に有用である、組み合わせ製剤または協調的治療方法をもたらすように、1つ以上の二次または補助治療剤（複数可）と組み合わせて製剤化されるか、または協調的に投与される。この文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的治療方法は、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンを用いる。

20

【0218】

ある特定の実施形態において、本発明は、ホルボールエステルおよび疾患治療活性を有する1つ以上の補助剤（複数可）を含む、組み合わせの疾患治療（「AIDS治療」、「HIV予防」、「HIV治療」、「HIVレザバ活性化」、「Th1サイトカイン増加」、「ERKリン酸化誘発」、「アポトーシス誘発」、「化学治療」、「抗腫瘍」、「癌治療」、「寛解誘発」、「寛解維持」、「化学保護」、「抗炎症」、「好中球刺激」、「赤血球生成刺激」、「骨吸収阻害」、「骨強化」、「制吐」、「鎮痛」、「放射線保護」、「抗腫脹」、「細胞保護」、「抗粘膜炎」、「上皮刺激」、「抗線維」、「血小板刺激」、「脳卒中治療」、「抗凝固」、「抗コレステロール」、「血管拡張」、「抗高血圧」、「パーキンソン病治療」、「ドーパミン増加」、「カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害」、「芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害」、「ドーパミンアゴニスト」、「神経保護」、「抗コリン作用」、「前立腺肥大治療」、「II型5- α 還元酵素阻害」、「筋肉弛緩」、「抗リウマチ」、「抗炎症」、「免疫抑制」、「TNF阻害」、「抗菌」、「カルシニューリン阻害」、「ピリミジン合成阻害」、「5-L O阻害」、「抗葉酸」、「IL-1受容体アンタゴニスト」、「T細胞共刺激阻害」、「自己免疫障害治」、「重症筋無力症治療」、「免疫抑制」、「抗体抑制」、「抗コリンエステラーゼ」、「腎疾患治療」、「抗鬱」）製剤を提供する。このような組み合わせ製剤の範囲内で、式 I のホルボールエステルおよび疾患治療活性を有する補助剤（複数可）は、単独または組み合わせで、疾患治療（「AIDS治療」、「HIV予防」、「HIV治療」、「HIVレザバ活性化」、「Th1サイトカイン増加」、「ERKリン酸化誘発」、「アポトーシス誘発」、「化学療法」、「抗腫瘍」、「癌治療」、「寛解誘発」、「寛解維持」、「化学保護」、「抗炎症」、「好中球刺激」、「赤血球生成刺激」、「骨吸収阻害」、「骨強化」、「制吐」、「鎮痛」、「放射線保護」、「抗腫脹」、「細胞保護」、「抗粘膜炎」、「上皮刺激」、「抗線維」、「血小板刺激」、「脳卒中治療」、「抗凝固」、「抗コレステロール」、「血管拡張」、「抗高血圧」、「パーキンソン病治療」、「ドーパミン増加」、「カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害」、「芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害」、「ドーパミンアゴニスト」、「神経保護」、「抗コリン作

30

40

50

用」、「前立腺肥大治療」、「I I 型 5- α 還元酵素阻害剤」、「筋肉弛緩」、「抗リウマチ」、「抗炎症」、「免疫抑制」、「TNF阻害」、「抗菌」、「カルシニューリン阻害」、「ピリミジン合成阻害」、「5-L O阻害」、「抗葉酸」、「IL-1受容体アンタゴニスト」、「T細胞共刺激阻害」、「自己免疫障害治」、「重症筋無力症治療」、「排尿抑制増加」、「抗体抑制」、「抗コリンエステラーゼ」、「腎疾患治療」、「抗鬱」))に有効な量で、組み合わせ製剤中に存在する。例示的な実施形態において、式Iのホルボールエステル化合物および非ホルボールエステル剤(複数可)は、それぞれが、疾患を治療/予防する量(すなわち、対象において検出可能な症状の緩和を単独で誘起する単回投薬量)で、存在する。あるいは、組み合わせ製剤は、式Iのホルボールエステル化合物および非ホルボールエステル剤の1つまたは両方を、治療量以下の単回投薬量(複数可)で含んでもよく、その場合、両方の薬剤を含む組み合わせ製剤は、細胞変性疾患または状態の症状緩和応答を誘起するのに集合的に有効な両方の薬剤の組み合わせ投薬量を特徴とする。したがって、式Iのホルボールエステルおよび非ホルボールエステル剤のうちの1つまたは両方が、治療量には満たないが、製剤または方法で集合的に対象において検出可能な細胞変性疾患の症状の減少を誘起する用量で、製剤中に存在し得るか、または協調的投与プロトコルで投与され得る。例えば、いくつかの実施形態において、組み合わせ製剤は、他の組み合わせの中でも、高度に活性な抗レトロウイルス療法プロトコル(HAARTプロトコル)由来の1つ以上の化合物を、ホルボールエステルとの組み合わせで含み得る。他の組み合わせ製剤は、例えば、AIDSの日和見感染症の治療に有効なホルボールエステルおよび/または化合物、ならびにHAARTプロトコル由来の化合物を含み得る。他の実施形態において、組み合わせ製剤は、1つ以上の追加の化学療法剤を含み得る。さらなる実施形態において、組み合わせ製剤は、1つ以上の追加の化学保護剤を含み得る。他の実施形態において、組み合わせ製剤は、1つ以上の放射線保護剤を含み得る。さらに別の実施形態において、組み合わせ製剤は、1つ以上の神経保護剤を含み得る。さらなる実施形態において、組み合わせ製剤は、1つ以上の抗炎症剤または本明細書に記載される他の二次もしくは追加的治療剤を含んでもよい。

【0219】

本発明の協調的投与方法を実施するために、式Iのホルボールエステル化合物は、本明細書に企図される二次または補助治療剤のうちの1つ以上との協調的治療プロトコルで、同時または連続的に投与され得る。したがって、ある特定の実施形態において、化合物は、別個の製剤または上述の組み合わせ製剤(すなわち、式Iのホルボールエステル化合物または関連もしくは誘導体化合物、および非ホルボールエステル治療剤の両方を含む)を用いて、非ホルボールエステル剤または本明細書に企図される任意の他の二次もしくは補助治療剤と協調的に投与される。この協調的投与は、同時またはいずれかの順序で連続的に行うことができ、1つのみまたは両方(または全て)の活性治療剤が、個別および/または集合的にそれらの生物学的活性を生じる期間が存在し得る。

【0220】

一実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、高度に活性な抗レトロウイルス療法プロトコル(HAARTプロトコル)に従うか、またはそれに由来し得、他の組み合わせの中でも、2つのヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤に加えて1つ以上のプロテアーゼ阻害剤または非ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤等であるがこれらに限定されないレジメンを、式Iのホルボールエステルとともに含む。他の協調的治療方法には、例えば、ホルボールエステルおよび/または日和見感染症の治療、ならびにHAARTプロトコル由来の化合物が含まれる。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式Iのホルボールエステル化合物が、相補的なAIDS症状の減少とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式Iのホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式Iのホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用

、ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

【0221】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次 HIV 治療剤または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、例として、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、チプラナビル、およびアンプレナビル等を含むがこれらに限定されないプロテアーゼ阻害剤；ジドブジン、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、ザルシタビン、エムトリシタビン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、AVX754、およびアバカビルを含むがこれらに限定されないヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；ネバリピン、デラビルジン、カラノリド A、TMC125、およびエファビレンツを含むがこれらに限定されない非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；エファビレンツ／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン／ジドブジン、アバカビル／ラミブジン、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン、エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、およびロピナビル／リトナビルを含むがこれらに限定されない複合薬；エンフビルチド、AMD070、BMS-488043、ホジブジンチドキシル、GSK-873, 140、PRO 140、PRO 542、ペプチド T、SCH-D、TNX-355、および UK-427, 857 を含むがこれらに限定されない侵入および融合阻害剤；アシクロビル、アデホビルジピボキシル、アルデスロイキン、アンホテリシン b、アジスロマイシン、カルシウムヒドロキシルアパタイト、クラリスロマイシン、ドキシソルビシン、ドロナビノール、エンテカビル、エポエチン α、エトポシド、フルコナゾール、ガンシクロビル、免疫グロブリン、インターフェロン α-2、イソニアジド、イトラコナゾール、メゲストロール、パクリタキセル、ペグインターフェロン α-2、ペンタミジン、ポリ乳酸、リバビリン、リファブチン、リファンピン、ソマトロピン、テストステロン、トリメトレキサート、およびバルガンシクロビルを含むがこれらに限定されない日和見感染症ならびに AIDS および HIV と関連する他の症状の治療薬；GS 9137、MK-0518 を含むがこれらに限定されないインテグラーゼ阻害剤；BMS-378806、C31G、カーボポール 974P、カラゲナン、硫酸セルロース、シアノピリン-N、硫酸デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、PRO 2000、SPL7013、テノホビル、および UC-781、ならびに IL-2 を含むがこれらに限定されない殺菌剤とともに、協調的に（同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。

【0222】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、種々の化学療法プロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。他の協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／または新生物疾患のさらなる症状の治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的な新生物疾患症状の減少とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

【0223】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次癌治療剤または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、ドキシソルビシン、ビタミン D3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸とともに、協調的に（同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤（

複数可)で)投与され得る。

【0224】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、化学療法の患者のための種々の苦痛緩和とプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／または化学療法のさらなる副作用の治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式Iのホルボールエステル化合物が、相補的な化学療法の副作用の緩和とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式Iのホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式Iのホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

10

【0225】

例示的な実施形態の範囲内で、式Iのホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次化学療法副作用緩和化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、ペグフィルグラスチム、エポエチン α 、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃受容体アンタゴニスト、NK₁アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、およびカンナビノイドとともに、協調的に(同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤(複数可)で)投与される。

20

【0226】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、放射線療法の患者のための種々の苦痛緩和とプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／または放射線療法のさらなる副作用の治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式Iのホルボールエステル化合物が、相補的な放射線療法の副作用の緩和とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式Iのホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式Iのホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

30

【0227】

例示的な実施形態の範囲内で、式Iのホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次放射線療法副作用緩和化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、ケラチノサイト成長因子(KGF)、パリフェルミン、Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン11、またはプロスタグランジンとともに、協調的に(同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤(複数可)で)投与される。

40

【0228】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、脳卒中の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステル、および／または脳卒中によって引き起こされる損傷の予防もしくは治療のための治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式Iのホルボールエステル化合物が、相補的な脳卒中予防もしくは治療剤とともに望ましい応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式Iのホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式Iのホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された

50

治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

【0229】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次脳卒中治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン I 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、または利尿剤とともに、協調的に（同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。さらに、補助または二次療法を、頸動脈内幕剥離術、血管形成術、ステント留置術、開頭術、血管内コイル閉栓術、または卵円孔開存閉鎖術等であるがこれらに限定されない、脳卒中または脳卒中の作用の治療に用いてもよい。

10

【0230】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、パーキンソン病の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／またはパーキンソン病の予防もしくは治療のための治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的なパーキンソン病予防もしくは治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

20

【0231】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次パーキンソン病治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、レボドパ、トルカポン、カルビドパ、ドーパミンアゴニスト、MAO-B阻害剤、ピリドキシン、アマンチジン、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、または抗コリン作用薬とともに、協調的に（同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。さらに、補助または二次療法を、脳深部刺激法または病変形成等であるがこれらに限定されない、パーキンソン病の治療に用いてもよい。

30

【0232】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、前立腺肥大の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法には、例えば、ホルボールエステルおよび／または前立腺肥大の予防もしくは治療のための治療が含まれる。このような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的な前立腺肥大予防または治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

40

【0233】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次前立腺肥大治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、フィナスチリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、またはα遮断剤とともに、協調的に（同時または準じに、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。さらに、補助または二次療法を、経尿道的前立腺切除術、経尿道的前立腺切開術、レーザー手術、または前立腺切除術等であるがこれらに限定されない前立腺肥大の治療に用いて

50

もよい。

【0234】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、リウマチの治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／またはリウマチ性関節炎の予防もしくは治療のための治療を含み得る。このような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的なリウマチ性関節炎予防または治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

10

【0235】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次リウマチ性関節炎治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アナキンラ、アバタセプト、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、リツキシマブ、またはトシリズマブとともに、協調的に（同時または連続的に、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。

20

【0236】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、自己免疫疾患の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／または重症筋無力症の予防もしくは治療のための治療を含み得る。このような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的な重症筋無力症予防または治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

30

【0237】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1つ以上の二次重症筋無力症治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、または免疫抑制剤と協調的に（同時または連続して、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。

【0238】

40

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、腎疾患の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステル、ならびに／または腎疾患および腎疾患の症状の予防もしくは治療のための治療を含み得る。全てのこのような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的な腎疾患予防もしくは治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間

50

接的な作用の両方を考慮する。

【0239】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1 つ以上の二次腎疾患治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンと協調的に（同時または連続して、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。

【0240】

別の実施形態において、このような協調的治療方法は、例えば、尿失禁の治療のための種々のプロトコルに従うか、またはそれに由来し得る。協調的治療方法は、例えば、ホルボールエステルおよび／または尿失禁の予防もしくは治療のための治療を含み得る。このような協調的治療方法の特徴的な態様は、式 I のホルボールエステル化合物が、相補的な尿失禁予防または治療剤とともに望ましい臨床応答をもたらすか、または二次もしくは補助治療剤によって提供される別の臨床応答をもたらす、少なくとも何らかの活性を生じることである。多くの場合、式 I のホルボールエステル化合物と二次または補助治療剤との協調的投与は、式 I のホルボールエステル化合物または二次もしくは補助治療剤を単独で投与することにより誘起される治療効果を上回る、改善された治療的または予防的結果を対象にもたらす。この能力は、直接的な作用ならびに間接的な作用の両方を考慮する。

【0241】

例示的な実施形態の範囲内で、式 I のホルボールエステル化合物は、1 つ以上の二次尿失禁治療化合物または他の指示もしくは補助治療剤、例えば、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンと協調的に（同時または連続して、組み合わせ製剤または別個の製剤（複数可）で）投与される。

【0242】

上述のように、本明細書に企図される本発明の種々の実施形態の全てにおいて、疾患治療方法および製剤は、式 I のホルボールエステル化合物を、主題の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、異性体、エナンチオマー、多形体、溶媒和物、水和物、および／またはプロドラッグのいずれか 1 つまたはそれらの組み合わせを含む、種々の形態のいずれかで用いることができる。本発明の例示的な実施形態では、TPA を、例示の目的で、治療製剤および方法の範囲内で用いる。

【0243】

本発明の薬学的組成物は、それらの意図される治療または予防目的を達成する任意の手段によって投与することができる。本発明の組成物の好適な投与経路には、静脈内、筋肉内、腹腔内、脊髄内、鞘内、脳室内、動脈内、皮下、および鼻腔内経路等であるがこれらに限定されない、注射による方法を含む、従来の送達経路、デバイス、および方法が含まれるがこれらに限定されない。

【0244】

本発明の組成物は、さらに、用いられる特定の投与様式に適切な薬学的に許容される担体を含み得る。本発明の組成物の投薬形態は、上述の投薬単位の調製に好適であると製薬の技術分野において認識されている賦形剤を含む。このような賦形剤には、限定することを意図するものではなく、結合剤、充填剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香味剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、ならびに他の従来の賦形剤および添加剤が含まれる。

【0245】

所望される場合、本発明の組成物は、親水性徐放ポリマー等の徐放担体の使用によって、制御放出形態で投与することができる。この文脈における例示的な制御放出剤には、約 100 cps ～ 約 100,000 cps の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはコレステロール等の他の生体適合性マトリックスが含まれるが、これらに限定されない。

【0246】

本発明の式 I のいくつかのホルボールエステル組成物は、本発明の多くの他の企図され

10

20

30

40

50

る組成物と同様に、場合により抗酸化剤、緩衝剤、制菌剤、および／または製剤を哺乳類対象の血液と等張にする溶質を含有し得る、水性または非水性の滅菌注射用液剤、ならびに懸濁化剤および／または増粘剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液を含む、非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内投与のために設計される。製剤は、単位用量または複数回用量の容器で提示され得る。本発明の追加の組成物および製剤は、非経口投与後の持続放出のためにポリマーを含み得る。非経口用調製物は、このような投与に適した溶液、分散液、またはエマルジョンであり得る。主題の薬剤はまた、非経口投与後の持続放出のために、ポリマーに製剤化することもできる。薬学的に許容される製剤および成分は、典型的に、滅菌であるか、または容易に滅菌され、生物学的に不活性であり、容易に投与される。このようなポリマー材料は、製薬の技術分野の当業者には周知である。非経口用調製物は、典型的に、緩衝剤および保存剤、ならびに水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロール等の薬学的および生理学的に許容される注射用流体を含有する。即時注射用溶液、エマルジョン、および懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製され得る。好ましい単位投薬製剤は、本明細書で上述されたように、1日用量もしくは単位、1日副用量（s u b d o s e）、またはその適切な画分の活性成分（複数可）を含有するものである。

10

【0247】

より詳細な実施形態において、本発明の組成物は、マイクロカプセル、微粒子、またはマイクロスフェア、例えば、コアセルベーション技術もしくは界面重合によって調製された、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセル、およびポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセル；コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、およびナノカプセル）；またはマクロエマルジョン内での送達のためにカプセル封入された式 I のホルボールエステル化合物を含み得る。

20

【0248】

上述のように、ある特定の実施形態において、本発明の方法および組成物は、薬学的に許容される塩、例えば、上述の式 I のホルボールエステル化合物および／または関連もしくは誘導体化合物の酸付加塩または塩基塩を用いることができる。薬学的に許容される付加塩の例には、無機および有機酸付加塩が含まれる。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、およびリン酸水素塩から形成される。さらなる薬学的に許容される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等の金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、およびギ酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、および p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；ならびにアルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、酒石酸塩、およびグルコン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられるがこれらに限定されない。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基、例えば、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、およびジエタノールアミンの塩から形成される。

30

40

【0249】

本発明の他の詳細な実施形態、方法、および組成物は、式 I のホルボールエステルのプロドラッグを用いる。プロドラッグは、インビボで活性な親薬物を放出する任意の共有結合担体であると考えられる。本発明の範囲内で有用なプロドラッグの例には、置換基としてヒドロキシアルキルまたはアミノアルキルとのエステルまたはアミドが含まれ、これらは、上述のような化合物を無水コハク酸等の無水物と反応させることによって調製され得る。

【0250】

50

本明細書に開示される発明は、式 I のホルボールエステル代謝産物をインビボで使用する（主題の前駆体化合物の投与後にインビボで生成されるか、または代謝産物そのものの形態で直接投与される）、前記化合物を含む方法および組成物を包含することも理解される。このような産物は、例えば、主に酵素プロセスに起因して、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等によってもたらされ得る。したがって、本発明は、式 I のホルボールエステル化合物を、その代謝産物を生じるのに十分な期間、哺乳類対象と接触させることを含むプロセスによって生成される化合物を用いる、本発明の方法および組成物を含む。このような産物は、典型的に、本発明の放射標識化合物を調製し、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト等の動物に、検出可能な用量で非経口投与し、代謝が生じるのに十分な時間を与え、尿、血液、または他の生物学的試料から変換産物を単離することによって特定される。

10

【0251】

本明細書に開示される発明はまた、標識化した（例えば、同位体標識、蛍光標識、またはそうでなければ標識化化合物の検出を可能にするように従来の方法を使用して標識化した）式 I のホルボールエステル化合物を、癌、脳卒中、パーキンソン病、重症筋無力症、リウマチ性関節炎、腎疾患、前立腺肥大、および／または A I D S の危険性にあるか、またはそれらの 1 つ以上の症状（複数可）を呈する哺乳動物対象（例えば、細胞、組織、器官、または個体）と接触させ、その後で、広範な既知のアッセイおよび標識化／検出方法を用いて、標識化した化合物の存在、位置、代謝、および／または結合状態（例えば、H I V 受容体の生理学／代謝または悪性細胞受容体の生理学／代謝に参与する未標識結合パートナーへの結合）を検出することを含む、白血病等の悪性新生物疾患を含む新生物疾患、脳卒中、パーキンソン病、重症筋無力症、リウマチ性関節炎、腎疾患、前立腺肥大、および A I D S、または関連疾患もしくは状態を含むがこれらに限定されない疾患の危険性レベル、存在、重症度、または治療兆候を診断するための診断組成物を包含することが理解される。例示的な実施形態において、式 I のホルボールエステル化合物は、1 つ以上の原子を、異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えることによって、同位体標識される。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl といった、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。同位体標識した化合物を、次いで、個体または他の対象に投与し、続いて上述のように検出して、従来技術によって有用な診断および／または治療管理データが得られる。

20

30

【実施例】

【0252】

以下に記載の実験は、A I D S の症状を効果的に低減させることができる H I V 治療薬としてのホルボールエステルおよび誘導体化合物の新規の強力な用途を示す。例示的な臨床試験では、H I V および A I D S の従来の治療に無反応だった個体が、T P A を用いた治療に反応した。T P A を用いた治療は「コンパッションネット」として認められており、主治医の話によると数人の患者の回復は命を救うと思われた。以下に記載されている実験は、新生物疾患の治療における、化学保護剤、放射線防護剤としての、脳卒中、パーキンソン病、前立腺肥大、リウマチ性関節炎、腎疾患、尿失禁、および重症筋無力症の治療における、ホルボールエステルおよび誘導体化合物の有用性をさらに示す。ホルボールエステルは、さらに、隈の出現を減少させ、皮膚の若々しさを増大させるという形で、予想外の美容的結果をもたらした。これらおよびさらなる発見がさらに拡大され、以下の実施例内に解明される。

40

【0253】

実施例 I

S 1 8 0 細胞を注射したマウスにおける末梢白血球（W B C）およびヘモグロビン（H b）数に対する T P A の効果

肉腫 1 8 0（S 1 8 0）細胞を K w e n - M i n g マウスに注射した。3 日目に、マウスに、T P A を腹腔内に 5 0、1 0 0、または 2 0 0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で 7 日間にわたって

50

与えた。治療完了後2日目に、血液試料を、WBCおよびHb分析のために治療マウスの尾から採取した。治療群（7日間にわたって50、100、または200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）のWBC数は、それぞれ、 16.1 ± 7.4 、 18.7 ± 3.0 、および $20.7 \pm 3.4 \times 10^9/\text{L}$ であり、対照群のWBC数は、 $13.6 \pm 1.8 \times 10^9/\text{L}$ であった。治療群のHbは、 136 ± 11 、 149 ± 12 、および $149 \pm 10 \text{ g}/\text{L}$ であり、対照群のHbは、 $134 \pm 15 \text{ g}/\text{L}$ であった。結果は、TPAの腹腔内注射は、マウスにおける末梢WBC数を用量依存的に増加させ得るが、Hbレベルは、対照マウスと比較したとき、TPA治療マウスには大きく影響しなかったことを示す。

【0254】

実施例 I I

用量範囲試験

TPA適用により引き起こされる強い局所刺激のため、TPAは、静脈内注入により患者に与えた。静脈内注入用に、滅菌シリンジ中のTPA溶液を200 mlの滅菌生理食塩水中に注入し、十分に混合した。

【0255】

臨床的に投与した異なるTPA用量の毒性および副作用：

(1) 1 mg/患者/週で与えたTPA：

16 $\mu\text{g}/\text{分}$ の速度で1時間で完了する静脈内注入用に、溶液中1 mgのTPAを200 mlの滅菌生理食塩水と十分に混合した。TPA投与の1時間後、患者は悪寒を感じ初め、これは30分間続き、続いて軽度から重度の発汗を伴って発熱した（患者の体温は、 $37.5 \sim 39.5^\circ\text{C}$ に達し、これは3～5時間続いた後、正常に戻った）。上記の症状は、患者にグルココルチコイドを与えることで緩和させることができた。この用量のTPAは少数の患者の出血を引き起こし、数人の患者は、短期間の呼吸困難に苦しみ、Hbが尿中に検出された。しかしながら、これらの副作用は短期間であり、可逆的であった。心臓、肝臓、腎臓、および肺の機能は、全て正常であることが分かった。

【0256】

(2) 0.5 mg/患者 $\times$ 2/週で与えたTPA：（1週間に2用量）

8 $\mu\text{g}/\text{分}$ の速度で1時間で完了する静脈内点滴注入用に、溶液中0.5 mgのTPAを200 mlの生理食塩水と十分に混合した。投与後の反応は、1 mgのTPA投薬のものと類似していたが、1 mg用量よりも程度が少なかった。患者は低用量に対してより容易に耐受性を示した。時々、Hbが患者の尿中に検出された。呼吸困難は観察されなかった。心臓、肝臓、腎臓、および肺の機能は、全て正常であった。

【0257】

(3) 0.25 mg/患者 $\times$ 4/週で与えたTPA：

4 $\mu\text{g}/\text{分}$ の速度で1時間で完了する静脈内点滴注入用に、溶液中0.25 mgのTPAを200 mlの生理食塩水と十分に混合した。投与後、悪寒および発熱等の症状も観察されたが、より高い投薬量のときよりも程度ははるかに少なかった。尿中にHbは検出されず、呼吸困難に苦しんだ患者はいなかった。心臓、肝臓、腎臓、および肺の機能は、全て正常であった。

【0258】

実施例 I I I

TPAを用いて治療されるHIV陽性患者の第1の臨床試験

全員が輸血を通して1995年にHIVに感染し、標準的なHIV治療に対して難治性であった、症状のある35歳～52歳の患者12人（男性5人および女性7人）をTPAで治療した。200 mlの滅菌生理食塩水中、体重により投薬量を調節したTPA（75 $\mu\text{g}/\text{sq m}$ ）を、1時間かけて静脈を通して各患者に投与した。この用量を治療の最初の3日間、1日1回投与した。次いで、各患者に、4日目～18日目に1日おきにこの用量を与え、その後、同じプロトコルに従う第2の治療過程の前に6ヶ月の安静期間が続く。

【0259】

TPAの最初の用量の投与前、ならびに治療サイクルの4日目および40日目に血液試料を集めた。モノクローナル抗体（Becton Dickinson Scientific Co., Franklin Lakes, NJ）およびフローサイトメーター（B. D. Bioscience, San Diego, CA）を使用して、末梢血中のCD3、CD4、およびCD8のレベルを測定した。

【0260】

表1で見ることができるように、CD3、CD4、またはCD8レベルに、一貫した変化または相関関係は観察されなかった。

【表1】

表1				
HIV患者12人のCD ₄ CD ₈ CD ₃ 試験結果				
患者番号	試験時間	CD ₄	CD ₈	CD ₃
01-1	TPA 前	3	196	341
01-2	TPA の4日後	3	180	299
01-3	TPA の42日後	2	111	203
02-1	TPA 前	26	614	687
02-2	TPA の4日後	105	2000 未満	2616
02-3	TPA の42日後	54	700	799
03-1	TPA 前	32	524	543
03-2	TPA の4日後	36	366	427
03-3	TPA の42日後	33	374	424
04-1	TPA 前	173	735	975
04-2	TPA の4日後	123	770	941
04-3	TPA の42日後	44	493	581
05-1	TPA 前	106	1556	1646
05-2	TPA の4日後	119	1330	1282
05-3	TPA の42日後	191	1429	1643
06-1	TPA 前	232	865	1221
06-2	TPA の4日後	179	570	808
06-3	TPA の42日後	49	429	537
07-1	TPA 前	10	988	1022
07-2	TPA の4日後	7	570	598
07-3	TPA の42日後	1	139	146
08-1	TPA 前	524	725	1332
08-2	TPA の4日後	318	355	739
08-3	TPA の42日後	241	527	858
09-1	TPA 前	442	1021	1479
09-2	TPA 後	663	2000 未満	2920
10-1	TPA 前	407	328	778
10-2	TPA 後	445	591	1077
11-1	TPA 前	40	322	373
11-2	TPA 後	131	724	874
12-1	TPA 前	84	256	375
12-2	TPA 後	78	268	362

【0261】

以下の表2で見ることができるように、HIVの増加を有する患者5人ではウイルス負荷の変化において、同様の一貫性のない結果があり、他の7人においては変化がないか、または減少した。

【表 2】

表 2				
TPA 治療前、治療中、治療後の患者 12 人の血液 HIV 数				
患者番号	試験時間	結果(コピー/ml)	ログ値	脚注
01-1	TPA の 3 日前	3.36×10^5	5.526	
01-2	TPA 開始の 4 日後	1.41×10^4	6.151	
01-3	TPA 開始の 15 日後	2.02×10^4	4.306	
01-4	TPA 開始の 25 日後	2.60×10^4	4.416	
02-1	TPA の 3 日前	9.97×10^4	4.999	
02-2	TPA 開始の 4 日後	7.92×10^6	6.899	
02-3	TPA 開始の 15 日後	6.33×10^6	6.801	
02-4	TPA 開始の 25 日後	8.72×10^6	6.941	
03-1	TPA の 3 日前	3.77×10^5	5.577	
03-2	TPA 開始の 4 日後	8.13×10^4	4.910	
03-3	TPA 開始の 15 日後	6.11×10^3	3.786	
03-4	TPA 開始の 25 日後	8.59×10^5	5.934	
04-1	TPA の 3 日前	1.11×10^6	6.045	
04-2	TPA 開始の 4 日後	1.75×10^7	7.243	
04-3	TPA 開始の 15 日後	1.11×10^6	6.614	
04-4	TPA 開始の 25 日後	1.21×10^4	4.084	
05-1	TPA の 3 日前	2.49×10^4	6.637	
05-2	TPA 開始の 4 日後	9.42×10^5	5.974	
05-3	TPA 開始の 15 日後	2.34×10^7	7.369	
05-4	TPA 開始の 25 日後	5.56×10^6	6.745	
06-1	TPA の 3 日前	4.57×10^5	5.660	
06-2	TPA 開始の 4 日後	1.44×10^4	4.160	
06-3	TPA 開始の 15 日後	1.88×10^5	5.274	
06-4	TPA の 7 日後	2.28×10^6	6.357	
07-1	TPA の 3 日前	2.40×10^5	5.623	
07-2	TPA 開始の 4 日後	1.51×10^5	5.179	
07-3	TPA 中の 15 日目	9.74×10^4	4.988	
07-4	TPA 開始の 25 日後	5.30×10^3	3.724	
08-1	TPA の 3 日前	8.02×10^5	5.904	
08-2	TPA 開始の 4 日後	9.09×10^5	5.959	
08-3	TPA 開始の 15 日後	5.46×10^6	6.737	
08-4	TPA 開始の 25 日後	7.77×10^6	6.890	
09-1	TPA の 3 日前	検出不可能		
09-2	TPA の 25 日後	検出不可能		
10-1	TPA の 3 日前	1.51×10^4	4.180	第 2 サイクル治療
10-2	TPA 開始の 25 日後	2.79×10^4	4.446	から得た試料
11-1	TPA の 3 日前	1.59×10^5	5.201	第 2 サイクル治療
11-2	TPA 開始の 25 日後	1.25×10^5	5.096	から得た試料
12-1	TPA の 3 日前	1.32×10^4	4.122	第 2 サイクル治療
12-2	TPA 開始の 25 日後	6.27×10^3	3.798	から得た試料

【0262】

ウイルスレベルと CD 3、CD 4、および CD 9 レベルとの相関関係の欠如にもかかわらず、患者のうち 11 人が治療後に著しい改善を示した。患者 8 人は、症状から解放され、その内 5 人が 6 ～ 12 ヶ月で寛解に至った。さらなる患者 3 人が症状の低下を有した。

【0263】

10

20

30

40

50

実施例 I V

T P Aを用いて治療されるH I V陽性患者の第 2 の臨床試験

実施例 I I I の患者のうち 9 人に、第 2 の T P A 治療を与えた。これら 9 人のうち 7 人は、第 2 の試験の開始時に無症状であった。症状があり、これまでに T P A で治療されていない 1 0 人目の患者（患者番号 2 a）をこの試験に追加した。2 0 0 m l の滅菌生理食塩水中、体重により投薬量を調節した T P A（7 5 μ g / s q m）を、1 時間かけて静脈を通して各患者に投与した。この投薬量を、1 日 1 回 1 0 日間連続で各患者に与え、その後第 3 のサイクルのための 1 0 日間の安静期間が続き、合計で 3 0 用量の T P A を与えた。患者 5 a、6 a、および 8 a は、T P A 治療開始の 1 ヶ月前に抗 A I D S 薬の服用を中止し、第 3 のサイクルの 1 ヶ月後に再開した。患者 1 ~ 4 a、7 a、および 9 a ~ 1 0 a は、治療中ずっと抗 A I D S 薬の服用を続けた。

10

【 0 2 6 4 】

血液試料を、治療を開始する 3 日前、第 1 の 1 0 日間の T P A 注入サイクルの完了後、および最後の T P A 注入後に再び採取し、C D 3、C D 4、C D 8、W B C、R B C、H G B、および血小板を測定した。

【 0 2 6 5 】

表 3 に示されるように、第 1 および第 3 の T P A 注入後に、患者 2 人（5 a および 1 0 a）を除き、全ての患者に C D 3 の増加があり、第 3 のサイクル後に最高値を生じた。C D 8 および C D 4 においては増加の傾向があった。これらの結果は、T P A 治療による免疫系の強化を示唆する。H I V 数において異なる結果が得られた（表 4）。一部の患者における H I V 測定値は、本方法の検出限界を下回った（2 0 0 未満）が、他の患者においては多少増加した。W B C、R B C、H G B、および血小板の測定値には、正常な変動があった（表 5）。

20

【表 3】

表3				
HIV患者10人のCD ₄ 、CD ₈ 、CD ₃ 試験結果				
患者番号	試験時間	CD ₄	CD ₈	CD ₃
01-1	TPA前	5	576	1071
01-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	7	907	1323
01-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	19	1129	2037
02a-1	TPA前	26	307	339
02a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	76	335	476
02a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	137	543	625
03a-1	TPA前	295	571	870
03a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	460	729	1200
03a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	1002	980	2033
04a-1	TPA前	152	672	896
04a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	189	584	823
04a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	205	916	1193
05a-1	TPA前	92	1097	1175
05a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	91	1507	1598
05a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	94	1127	1257
06a-1	TPA前	230	378	669
06a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	285	429	758
06a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	276	466	938
07a-1	TPA前	567	1736	2258
07a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	729	2000超	3148
07a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	786	2000超	3347
08a-1	TPA前	361	569	1023
08a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	519	547	1143
08a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	495	733	1295
09a-1	TPA前	101	533	672
09a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	136	574	712
09a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	100	1221	1317
10a-1	TPA前	49	178	240
10a-2	第1の10日間のTPA注入サイクル後	74	261	333
10a-3	第3の10日間のTPA注入サイクル後	63	208	308

10

20

30

【表 4】

表 4			
3 回の 10 日間 TPA 注入の前、その間、およびその後の患者 10 人の血液 HIV 数			
患者番号	試験時間	結果 (コピー/ml)	ログ値
01-1	TPA の 3 日前	4.57×10^6	6.660
01-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	2.99×10^5	5.475
01-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	9.41×10^5	5.973
02a-1	TPA の 3 日前	2.71×10^5	5.433
02a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	3.09×10^5	5.490
02a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	9.24×10^5	5.966
03a-1	TPA の 3 日前	検出不可能	-
03a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	500 を下回る	2.371
03a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	9.55×10^3	3.980
04a-1	TPA の 3 日前	500 未満	2.312
04a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
04a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	2.38×10^3	3.376
05a-1	TPA の 3 日前	検出不可能	-
05a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
05a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
06a-1	TPA の 3 日前	検出不可能	-
06a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
06a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
07a-1	TPA の 3 日前	検出不可能	-
07a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
07a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	検出不可能	-
08a-1	TPA の 3 日前	1.13×10^4	4.054
08a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	6.68×10^4	4.825
08a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	6.20×10^4	4.792
09a-1	TPA の 3 日前	1.38×10^5	5.139
09a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	1.65×10^5	5.217
09a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	2.35×10^5	5.371

10a-1	TPA の 3 日前	7.20×10^5	5.857
10a-2	第 1 の TPA 注入サイクル 後	2.82×10^5	5.450
10a-3	第 3 の TPA 注入サイクル 後	1.86×10^5	5.270

【表 5】

表5					
3回の10日間の治療の前および後の患者10人の末梢血数					
—					
患者番号	試験時間	WBC($\times 10^9$ /L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)	HGB(g/L)	PLt($\times 10^9$ /L)
01-1	TPA前	2.3	2.55	92	199
01-2	第1の10日間のTPA注入後	4.4	2.61	99	325
01-3	第3の10日間のTPA注入後	6.1	2.91	102	182
02a-1	TPA前	5.7	2.44	114	227
02a-2	第1の10日間のTPA注入後	3.7	2.14	88	238
02a-3	第3の10日間のTPA注入後	11.1	2.52	100	124
03a-1	TPA前	7.8	4.04	147	309
03a-2	第1の10日間のTPA注入後	9.8	3.83	138	338
03a-3	第3の10日間のTPA注入後	13.6	4.54	140	549
04a-1	TPA前	3.9	3.34	127	232
04a-2	第1の10日間のTPA注入後	3.6	2.92	107	306
04a-3	第3の10日間のTPA注入後	9.2	2.85	105	105
05a-1	TPA前	5.1	3.54	146	243
05a-2	第1の10日間のTPA注入後	5.7	3.46	135	315
05a-3	第3の10日間のTPA注入後	10.1	3.61	144	130
06a-1	TPA前	5.0	4.21	171	198
06a-2	第1の10日間のTPA注入後	4.2	3.48	142	256
06a-3	第3の10日間のTPA注入後	6.5	3.66	154	169
07a-1	TPA前	6.6	3.62	102	306
07a-2	第1の10日間のTPA注入後	6.0	3.76	143	258
07a-3	第3の10日間のTPA注入後	6.0	3.92	123	293
08a-1	TPA前	3.1	4.03	125	116
08a-2	第1の10日間のTPA注入後	4.3	3.86	128	221
08a-3	第3の10日間のTPA注入後	6.8	4.19	128	138
09a-1	TPA前	3.5	1.43	41	114
09a-2	第1の10日間のTPA注入後	2.6	1.99	57	214
09a-3	第3の10日間のTPA注入後	4.0	2.33	67	170
10a-1	TPA前	2.6	2.65	78	297
10a-2	第1の10日間のTPA注入後	2.9	2.58	92	187
10a-3	第3の10日間のTPA注入後	7.0	4.31	130	138

【0266】

第1の臨床試験において既にTPAで治療を受けた患者9人のうちの1人（番号9a）のみが、第2の臨床試験の開始前にいくつかのAIDS症状を呈した。第2の試験における3回のサイクルのTPAによる治療の後に、この患者と、これまでにTPAで治療されなかった別の患者（番号2a）とが、AIDS症状の消滅を経験し、いずれも、正常な活動を再開するのに十分によくなった。他の患者8人は、AIDSの症状を有せずに試験を開始し、試験終了時には症状から解放された。全ての患者を観察下に置いた。抗A I

D S 薬での治療は、中断せずに継続した。

【0267】

表4で見ることができるように、全ての患者においてC D 3、4、および8レベルの上昇があり、C D 3レベルが最も著しく、一貫した上昇を有した。H I Vのウイルス負荷は変動した。それは、患者3人においては検出不可能であり（200未満）、他6人においては多少増加し、1人においては減少した。

【0268】

実施例V

T P Aを用いて治療されるH I V陽性患者の第3の臨床試験

37歳～52歳の男性2人および女性4人の患者6人（患者番号13～18）をT P Aで治療した。これらの患者のうち4人が、2回の前の臨床試験において、既に抗H I V薬と組み合わせたT P A治療を受けている。残る2人の患者は、これまでにT P Aでの治療を受けたことはなかったが、以前に抗H I V薬レジメンを受けていた。全ての治療は、第3の臨床試験の開始3日前に中止し、T P A治療の完了後60日までは再開されなかった。地域保健当局により、標準H I V治療の再開が必要とされた。

10

【0269】

この試験における各患者は、60日間にわたって毎日1.5～2時間かけて静脈内注入により200mlの滅菌生理食塩水中、150μgのT P Aを受容し、合計投与量は9.0mgであった。60日間のT P A療法の完了に続いて、これらの患者は、さらなる60日間の間観察下に置かれたが、さらなる治療は受けなかった。

20

【0270】

末梢血中のC D 3、C D 4、およびC D 8レベルを、フローサイトメトリーおよびB. D. Bioscience, San Diego, CA. から入手した適切な抗体を使用して、治療の開始前、ならびに30日目および60日目に再び定量化した。ウイルス負荷は、中国、北京のKuang Ann men Hospitalで従来の方法を使用して判定した。患者のR B C、W B C、血小板、およびヘモグロビンレベルもまた測定した。

【0271】

表6で見ることができるように、患者6人におけるウイルス負荷は、試験初期では低いか、または検出不可能であるかのいずれかであり、従来の抗レトロウイルス療法中断にもかかわらず、臨床試験期間を通して低いままであった。加えて、抗レトロウイルス治療の中止後6～15日間のウイルスレベルに、1ml当たり50H I Vコピー未満の血漿ウイルス負荷で患者において生じると以前報告されたようなりバウンドはなかった。（Harrigan et al., AIDS 13, F59-F62 (1999)）。C D 3、C D 4、およびC D 8レベルは、変動し、不確定であった。

30

【表 6】

表6 試験3					
患者6人のCD4、CD8、CD3、およびHIV負荷結果					
患者番号	*試験時間	CD3	CD4	CD8	**HIV(コピー/ml)
13	1.	3500	1135	2000超	検出不可能
	2.	2771	735	1938	0.533
	3.	2689	721	1897	0.133
14	1.	1415	677	664	0.374
	2.	1522	613	796	0.353
	3.	902	369	485	0.038
15	1.	759	9	542	0.533
	2.	1865	8	1408	1.99
	3.	2099	11	1507	検出不可能
16	1.	1368	128	1166	検出不可能
	2.	1477	105	1318	1.28
	3.	1305	46	1220	0.012
17	1.	428	95	297	0.002
	2.	594	112	424	0.152
	3.	317	31	246	0.056
18	1.	1041	392	457	検出不可能
	2.	703	229	343	0.174
	3.	579	165	290	検出不可能

*試験時間:

1. TPA前

2. TPAの30日後

3. TPAの60日後

**全ての数字は百万単位である

【0272】

白血球(WBC)、赤血球(RBC)、ヘモグロビン(Rb)、および血小板(PLt)を、TPA治療の開始前、TPA治療の開始から15、30、45、および60日後、ならびにTPA治療の中止から30日後に測定した。表7で見ることができるよう、ほとんどの数値は正常範囲内であった。

【0273】

第3の臨床試験に参加した患者は、抗レトロウイルス療法を中断した際に通常見られるような、ウイルス負荷のリバウンドを経験しなかった。さらに、120日間の観察および治療期間の間、AIDS症状の再発を有さず、正常に感じ、通常の生活を行うことができた。

【表 7】

表7 試験3 患者6人の末梢血液プロファイル					
患者番号	*試験時間	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Rb(g/L)	PLt($\times 10^9/L$)
13	1.	9	3.75	139	246
	2.	9	3.88	140	240
	3.	8.9	4.35	148	275
	4.	4.6	3.9	125	304
	5.	8.8	4.55	126	221
	6.	7.5	4.55	130	272
14	1.	4.2	4.16	111	188
	2.	4.1	4.03	114	169
	3.	5.9	4.48	116	232
	4.	3.9	4.44	109	152
	5.	4.4	4.31	96	227
	6.	6.5	4.4	104	193
15	1.	5.9	3.67	110	397
	2.	5	3.41	101	219
	3.	5.2	3.83	113	247
	4.	6.2	4.13	110	262
	5.	6.2	4.04	99	239
	6.	8.4	3.9	110	278
16	1.	6	3.62	144	297
	2.	8.1	3.65	142	415
	3.	4.3	4.03	145	345
	4.	4.6	3.86	124	291
	5.	5.1	4.1	123	276
	6.	3.8	4.71	144	224
17	1.	5.5	3.06	124	242
	2.	6.4	2.98	118	151
	3.	4	3.2	121	177
	4.	3.9	3.49	116	131
	5.	7.7	3.34	99	121
	6.	4.8	3.42	100	178
18	1.	7.4	3.91	156	240
	2.	8.1	3.69	141	208
	3.	4.5	4.32	154	228
	4.	4.9	4.14	131	149
	5.	3.5	4.56	136	222
	6.	NA	NA	NA	NA

*試験時間:

1. TPA前
2. TPAの15日後
3. TPAの30日後
4. TPAの40日後
5. TPAの60日後
6. TPAの中止から30日後

【0274】

実施例 V I

症例研究

実施例 I I I、I V、および V のプロトコルに従って T P A で治療された初期症候性 A I D S 患者の治療の結果。複数の試験に参加した患者は、いくつかの症例において 1 つを超える患者番号によって識別される。全ての患者識別番号は、表 1 ～ 7 の患者番号と一致する。

【0275】

患者番号1および15：H. L. Y.、女性、35歳、3つ全ての臨床試験に参加、2003年にAIDSと診断され、この疾患の明らかな症状を有していた。第1の試験開始時には、頻繁な発熱、下痢、口腔病変、食欲不振、体重減少、左眼の視力喪失（シンシチウム形成）、および咳嗽（結核）を有した。この患者は、2004年に抗ウイルス薬剤、スタブジン（D₄T）、ラミブジン（3TC）、ネビラピン（NVP）、およびジドブジン（AZT）の受容を開始した。抗AIDS薬にもかかわらず、CD4数が3であり、いかなる身体的作業も行うことができなかった。

【0276】

上記実施例IIIのプロトコルに従った第1の試験中、別々に4回、2～4時間続く38～39℃の体温の上昇を経験した。TPAでの治療後、症状の段階的な改善があった。食欲が改善し、下痢、口腔病変、および疲労が消えたが、視力は損なわれたままであった。体重がいくらか増加し、家事を再開することができたと報告された。抗ウイルス療法を受け続けた。症状の改善とCD3、4、8レベルおよびウイルス数の変化には相関関係がないように思われる。

10

【0277】

H. L. Y. は、上記実施例IVに記載の第2の試験に参加した。第2の試験の開始時には、AIDSの症状を有さなかった。この続くTPAでの治療の間、有害作用を経験しなかった。第1および第3のTPAでの治療サイクルの両方の後、CD3、CD4、およびCD8レベルは上昇し、白血球数もまた同様であった。HIV数は、いくらか高かったが、通常通りに働くことができ、AIDSの症状を有さないままであった。

20

【0278】

H. L. Y. は、上記実施例Vに記載の第3の試験に参加した。第3の試験の開始時には、依然として眼に問題を有していた。第3の試験の間、TPA注入の3日目および4日目の間に38～38.5℃の発熱を経験した。試験または60日間の観察期間中のいずれの間においても、AIDS症状は再発しなかった。視力を除いては、症状から解放されたままであり、正常に感じ、正常な活動を行うことができた。60日間の観察期間の完了後、抗ウイルス療法を再開し、医師の管理下に置かれた。

【0279】

患者番号2：C. X.、女性、49歳、第1の臨床試験に参加、2004年にAIDSと診断され、この疾患の明らかな症状を有していた。軽度の口腔病変、疲労、皮膚鷲口瘡、発熱、および食欲低下を有した。これらの症状のいくつかは、ヘルペスウイルスに起因するものであった。AZT、DDI、およびNVPで治療されていたが、薬物治療は副作用のために終了された。TPA治療の前3ヶ月間は、薬物を受容しなかった。頻繁に入院させられ、働くことができなかった。治療前のCD4数は26であった。

30

【0280】

実施例IIIのプロトコルに従ったTPA治療の間、別々に3回、1～2時間続く摂氏37.5～38度の体温上昇を経験した。TPAでの治療後、口腔病変、皮膚鷲口瘡、および発熱は消失した。食欲は十分に改善し、その結果、体重が増え、家事を再開するための十分な活力を有するようになった。5ヶ月間、症状から解放されたままであり、この期間中いかなる抗AIDS薬も与えられなかった。症状の改善とCD3、4、8レベルおよびウイルス数との間には相関関係がないように思われた。

40

【0281】

患者番号2aM. S.、男性、48歳、第2の臨床試験のみに参加、頻繁な発熱、下痢、体重減少、弱免疫系、重度の抑鬱状態を有し、働くことができなかった。

【0282】

実施例IVのプロトコルに従ったTPAでの治療の間、体温が、5回、2～4時間の間摂氏38.5～39度まで上昇した。

【0283】

第3のTPA治療サイクル後、発熱および下痢は問題ではなくなった。CD3、CD4

50

、およびC D 8数は、増加傾向にあり、W B CおよびH I V数もまた同様であった。身体および精神状態は正常に戻り、働くことができた。

【0284】

患者番号3：Y. P.、男性、51歳、第1の臨床試験にのみ参加、2004年にA I D Sと診断され、この疾患の明らかな症状を有していた。主要な症状は、下痢、疲労、体重減少、貧血、および両脚の皮膚上の紫色の跡であり、軽労働しかできなかった。A Z T、D D I、およびN V Pでの治療を受けていたが、T P Aを与えられる4ヶ月前に重篤な貧血のために薬物治療を終了した。初期のC D 4数は32であった。

【0285】

実施例I I Iに記載のプロトコルに従ったT P A治療の間、3回、1～2時間続く38～39℃の体温の上昇を経験した。T P Aでの治療後、症状に際立った改善があり、重労働を含む仕事に戻ることができ、正常な生活につながった。T P A療法後5ヶ月間、症状から解放されており、この期間中は抗ウイルス薬での治療を受けなかった。C D 3、4、および8レベルと症状の改善との間には相関関係がないように思われたが、ウイルス数にいくらかの増加があった。

10

【0286】

患者番号4：L. W.、男性、34、第1の臨床試験にのみ参加、2004年にH I Vに陽性と検査され、この疾患の明らかな症状を有していた。主要な症状は、下痢、発熱、体重減少、咳嗽（結核）、右頸部リンパ節腫大であり、働くことができなかった。治療に対する初期反応は不十分であった。3 T C、D D I、およびN V Pの抗ウイルス薬物療法のスケジュールは変則的であり、T P A療法中は中止された。初期のC D 4数は173であった。

20

【0287】

実施例I I Iのプロトコルに従ったT P Aでの治療の間、5回、0.5～1時間続く38～39℃の体温の上昇を経験した。治療後、時々の一時的な下痢は止痢薬で無事に治療された。食欲の改善は体重および活力の増加をもたらし、通常の仕事スケジュールに戻った。リンパ節は通常の大きさに戻った。抗ウイルス薬での治療を継続している。症状の改善とC D 3、4、8レベルおよびウイルス数との間には相関関係がないように思われた。

【0288】

患者番号5および3 a：H. S.、女性、37歳、最初の2つの臨床試験に参加、2004年にH I Vに陽性と検査され、この疾患の明らかな症状を有していた。第1の試験開始の時点では、主要な症状は、皮膚鷲口瘡、抜毛、口腔感染、体重減少、および疲労であった。D₄ T、D D I、およびN V Pで治療されていたが、治療は腎機能の喪失により中止された。初期のC D 4数は106であったが、通常の労働を行うことができていた。

30

【0289】

実施例I I Iのプロトコルに従ったT P Aでの治療の間、5回、0.5～1.0時間続く37.5～38℃の体温の上昇を経験した。T P Aでの治療後、症状に改善は生じなかった。抗ウイルス薬での治療は、以前の副作用が戻ることなく再開され、症状の強さは、1ヶ月後に低減された。この治療は継続しており、仕事に戻っている。症状の改善とC D 3、4、および8レベルまたはH I V数の変化との間には相関関係がないように思われた。

40

【0290】

第2の試験の時点では、A I D Sの症状を有しておらず、実施例I Vに記載の治療過程に対する有害作用を被っていなかった。第2の試験の後、C D 3、C D 4、およびC D 8レベルは上昇傾向にあり、白血球数および血小板レベルも同様であった。H I V数は、当初は検出不可能であったが、第3の治療サイクルの後に増加した。現在では働くことが可能である。

【0291】

患者番号6、番号4 a、および番号17：H. S. C.、男性、36歳、3つ全ての臨床試験に参加、2004年にH I Vに陽性と検査され、明らかであるが軽度の症状を有し

50

ていた。第1の試験開始時点では、めまい、頭痛、食欲不振、および上気道感染症への易罹患性の増加を被っていたが、労働者として定期的に働くことができた。抗ウイルス薬AZT、DDI、およびNVPで治療されていたが、有害反応のためそれらの使用は中止された。初期のCD4レベルは232であった。

【0292】

実施例IIIのプロトコルに従ったTPAでの治療の間、体温の上昇または任意の他の副作用を経験しなかった。治療後、症状は変化のないままであり、血小板の減少はTPA治療に無関係と見られた。抗ウイルス薬での治療を継続し、以前のように働くことができた。症状の改善とCD3、4、および8レベルならびにウイルス負荷との間には相関関係がないように思われた。

10

【0293】

第2の試験の時点では、症状を有しておらず、免疫系は正常に機能しているように見えた。実施例IVに従った第2の試験の間もまた、TPAでの治療による副作用を被ることはなかった。CD3、CD4、およびCD8数はいくらか増加し、白血球数もまた同様であった。ウイルス負荷は、当初は検出不可能であったが、第3の治療サイクルの後に増加した。しかしながら、AIDSのいかなる症状も有さず、仕事に戻っている。

【0294】

第3の臨床試験の開始時には、症状を有さなかった。実施例Vのプロトコルに従ったTPAでの治療の間、32日目に、漏出した針による局所刺激を経験したが、3日間で無事に治療された。症状から解放されたままであり、正常に感じ、重労働を行うことができる。60日間の観察期間の完了後、抗ウイルス療法を開始し、医師の管理下に置かれている。

20

【0295】

患者番号7、番号5a、および番号16：H. C. L.、男性、49歳、3つ全ての臨床試験に参加、2004年にHIVに陽性と検査され、この疾患の明らかな症状を有していた。第1の試験の時点における主要な症状は、体重減少、皮膚鷲口瘡、疲労、食欲不振、および咳嗽（結核）であったが、軽労働を行うことができた。同時に、D₄T、DDI、NVP、および抗結核薬物療法での治療を受けた。初期のCD4数は10であった。

【0296】

実施例IIIに概説されるプロトコルに従ったTPAでの治療の間、2回、軽度のめまいおよび頭痛が付随して起こる38℃の体温の上昇を経験した。治療後、症状には変化がないままであり、抗ウイルス療法が1ヶ月後再開された。時間とともに、咳嗽、食欲、および活力レベルが改善し、働けるようになった。抗ウイルスおよび抗結核薬物療法の両方を継続した。症状の改善とCD3、4、および8レベルまたはウイルス負荷との間には相関関係がないように思われた。

30

【0297】

第2の臨床研究の時点では、AIDSの症状を有さず、免疫系は正常に機能しているように見えた。第2の臨床研究の間、治療のTPAによる有害作用を被っていなかった。治療後、CD4レベルは変化しなかったが、CD3およびCD8レベルは、上昇傾向にあり、白血球数もまた同様であった。ウイルス負荷は検出不可能であった。AIDSのいかなる症状も有しておらず、仕事に戻った。

40

【0298】

第3の臨床研究の開始時点において、AIDSの症状を経験していなかった。実施例Vに概説されるプロトコルに従った治療の間、一度発熱を被った。症状から解放されたままであり、正常に感じ、重労働を行うことができる。60日間の観察期間の完了後、抗ウイルス薬を再開し、医師の管理下に置かれている。

【0299】

患者番号8、番号6a、および18：Y. X. O.、女性、36歳、3つ全ての臨床試験に参加、2004年にHIVに対して陽性と検査された。第1の試験の時点における主要な症状は、上気道感染症への易罹患性の上昇であった。AZT、DDI、およびNVPで

50

治療された。この試験の開始時点において、C D 4 レベルは 5 2 4 であり、通常の労働を行うことができた。

【0300】

実施例 I I I のプロトコルに従った T P A での治療の間、一度、4 時間続く 3 8 . 5 ℃ の体温の上昇を経験した。治療後、感冒の頻度は減少し、他の症状を有さなかった。抗ウイルス薬での治療を継続し、働くことができた。症状の改善と C D 3、4、もしくは 8 レベル、またはウイルス負荷との間には相関関係がないように思われた。

【0301】

第 2 の臨床研究の時点においては、A I D S の症状を有さず、免疫系は正常に機能しているように見えた。実施例 I V のプロトコルに従った第 2 の試験中、体温は一度、2 時間 10
摂氏 3 8 . 5 度まで再び上昇した。治療後、C D 3 および C D 8 レベルはいくらか上昇したが、C D 4 および白血球数は変化のないままであった。ウイルス負荷は検出不可能であった。正常に見え、身体的に大変な職務を行うことができる。

【0302】

第 3 の臨床研究の時点で、症状から解放されていた。実施例 V のプロトコルに従った治療による唯一の副作用は、治療の 2 日目の 2 時間続く 3 8 ~ 3 9 ℃ の発熱、および 3 6 日目の漏出した針による皮膚刺激であり、これは 2 日間で排除された。症状から解放されたままであり、正常に感じ、重労働を行うことができる。6 0 日間の観察期間の完了後、抗ウイルス療法を再開し、医師の管理下に置かれている。

【0303】

患者番号 9 および番号 7 a : C . T . F . 、男性、4 4 歳、最初の 2 つの臨床試験に参加、2 0 0 4 年に H I V に対して陽性と検査され、この疾患の明らかな症状を有していた。第 1 の試験の開始時における症状は、持続性の下痢、めまい、頭痛、食欲不振、体重減少、および疲労が挙げられた。A Z T、D D I、および N V P 治療に対して肯定的な反応を有し、血液 H I V 数は最低限度に近かった。肯定的な反応にもかかわらず、症状は持続し、2 0 日間持続した下痢のため入院した。酷い抑鬱状態であり、いかなる仕事をするこ
20
ともできなかった。

【0304】

実施例 I I I のプロトコルに従った T P A での治療の間、6 回、2 ~ 4 時間続く 3 7 . 5 ~ 3 8 ℃ の体温の上昇を経験した。漏出した針は、一度 T P A の投与中に重大な皮膚刺激を生じたが、無事に治療された。T P A での 8 回の治療後、軽度のめまいおよび頭痛は持続されたが、下痢の発生率は減少し始め、食欲は改善された。1 週間後、下痢は完全になくなり、正常な食欲を有した。仕事に戻ることができ、抗ウイルス薬療法を受けていた。C D 3、4、8 レベルの上昇傾向があるように思われ、H I V 数は検出不可能であった。
30

【0305】

第 2 の臨床研究の時点で、A I D S の症状を有しておらず、免疫系は正常に機能しているように見えた。実施例 I V のプロトコルに従った T P A 治療の間、有害作用を被らなかった。治療後、C D 3、C D 4、および C D 8 レベルはいくらか上昇したが、白血球数は変化のないままであった。H I V 数は、引き続き検出不可能であった。精力的に働くこ
40
ができる。

【0306】

患者番号 1 0 および番号 8 a : W . F . W . 、女性、4 7 歳、最初の 2 つの試験に参加、2 0 0 3 年に H I V に対して陽性と検査され、この疾患の明らかな症状を有していた。第 1 の試験の開始時における症状には、低体温、下痢、低血小板数、咯血、血便、めまい、頭痛、食欲不振、体重減少、軽度の皮膚鷲口瘡を伴う疲労、および酷い抑鬱状態が挙げられた。血便のため、2 ヶ月の間に一度入院させられた。酷い抑鬱状態であり、働くことができなかった。A Z T、D D I、および N V P 治療に対して肯定的に反応せず、症状は制御されていなかった。

【0307】

実施例 I I I のプロトコルに従った T P A での第 1 の治療の間、一度、4 時間続く 3 8 . 5 ℃ の体温の上昇を経験した。T P A 治療後、のめまい、頭痛、および下痢は、徐々に和らいだ。最終的に、食欲が、体重増加および活力レベルの改善へとつながった。血小板数は、1 マイクロリットル当たり 3 0 , 0 0 0 から 1 1 0 , 0 0 0 に上昇し、皮膚鷲口瘡および下痢は解消された。再び働くことができ、抗ウイルス薬で治療された。時折発熱および下痢を有したが、薬物で制御することができた。

【0308】

6 ヶ月後、軽度の頭痛およびめまいを患い、T P A での第 2 の治療を受けた。T P A での第 2 の治療の間、5 回、2 ～ 4 時間続く 3 7 . 5 ～ 3 8 ℃ の体温の上昇を経験した。T P A の 1 3 回目の注射の 2 0 時間後、体温は摂氏 4 0 . 5 度に達し、数時間続いた。温度の上昇は、T P A 療法に関連しないという結論に至った。

10

【0309】

T P A での第 2 の治療後、症状は消失し、食欲は改善し、体重が増えたことにより、活力を回復させ、仕事に戻り、正常な生活をもたらすことができた。第 2 の T P A 治療後、1 年間症状から解放され、最初の 6 ヶ月に数回の感冒を有した。C D 3、4、および 8 レベル、ならびに H I V 数の増加傾向があるように思われる。

【0310】

実施例 I V のプロトコルに従った第 2 の臨床試験の時点において、この患者は、A I D S の症状を呈さないままであり、免疫系は正常に機能しているように見えた。治療の間、有害作用を被らなかった。治療後、C D 3、C D 4、および C D 8 数は、いくらか増加し、W B C も同様であった。H I V 数はいくらか増加した。この試験以来、健康であり、困難な仕事に従事している。

20

【0311】

患者番号 1 1 および 9 a : C . T . L . 、女性、4 0 歳、最初の 2 つの試験に参加、2 0 0 3 年に A I D S と診断され、この疾患の明らかな症状を有していた。第 1 の試験の開始時、持続性の下痢、低体温、口腔病変、重度の皮膚鷲口瘡、掻痒、顔および口唇上の黒斑病、めまい、頭痛、食欲不振、および疲労、ならびに抑鬱状態を有した。A Z T、3 T C、および N V P 治療への反応は不十分であった。症状は制御されておらず、働くことができなかった。初期の C D 4 数は 4 0 であった。

【0312】

T P A での第 1 の治療の間、4 回、2 ～ 4 時間続く 3 8 ～ 3 9 ℃ の体温の上昇を経験した。それぞれ 2 0 ～ 3 0 分間続く 2 度の息切れを有した。

30

【0313】

6 回の T P A 投与の後、皮膚鷲口瘡は消失し始め、治療が完了すると、めまい、頭痛、発熱、および皮膚鷲口瘡は改善していき、徐々に消失した。食欲、体調、および抑鬱状態は、仕事に戻るために十分に改善した。

【0314】

この患者は、軽度の皮膚鷲口瘡、下痢、およびめまいを含む症状の再発のため、1 8 ヶ月後に T P A での第 2 の治療を受けた。この第 2 の治療の間、3 回、2 ～ 4 時間続く 3 7 . 5 ～ 3 8 ℃ の体温の上昇を経験した。他の有害反応はなかった。T P A での治療後、症状は完全に消失し、体調は、仕事に戻ることができるほど十分に改善した。1 年間症状がなく、感冒を有することもほとんどない。C D 3、4、および 8 レベルに上昇傾向があるように見えるが、H I V 数は変化しなかった。

40

【0315】

実施例 I V のプロトコルに従った第 2 の臨床試験の時点において、この患者は、頭痛、めまい、食欲不振、および弱い免疫機能を含む A I D S の症状を呈した。治療の間、有害作用を被らなかった。治療後、C D 3 および C D 8 レベルは上昇したが、C D 4 数は変化しなかった。H I V 数はわずかに増加したが、他の変化は観察されなかった。精神および身体状態はかなり改善され、精力的に肉体労働を行った。

【0316】

50

患者番号12および番号10a: C. C. L.、女性、39歳、最初の2つの試験に参加、2003年にAIDSと診断され、この疾患の明らかな症状を有していた。第1の試験の開始時、持続性の低体温、皮膚驚口瘡、めまい、頭痛、食欲不振、口腔病変、疲労、および酷い抑鬱状態を有していた。AZT、3TC、およびNVPで治療されたが、不十分な結果を有し、働くことができなかった。初期のCD4数は84であった。

【0317】

この患者は、2005年3月～2006年3月の間にTPAで2度治療された。TPAでの第1の治療の間、8回、2～4時間続く38～38.5℃の体温の上昇を経験した。15分間の息切れを一度経験し、漏出した針のための皮膚刺激を被った。

【0318】

7回目の注射後、口腔病変は消失した。全ての注射が完了すると、全ての症状が消失し、体調は、仕事に戻るほど十分に改善した。

【0319】

6ヶ月後、この患者は、軽い下痢およびめまいの再発のためTPAで再び治療された。TPA投与に関連して、6回、2～6時間続く摂氏37.5～38℃の体温の上昇を経験した。8回目の注射から、用量をおよそ150μg～250μgのTPAに増やした。有害作用は生じなかった。TPA療法を完了すると、全ての症状が消失した。体調は正常に回復し、仕事に戻り、正常な生活を送っている。1年間症状がなく、感冒を有することもほとんどない。CD3、4、または8レベルにおける変化はなかったが、HIV数は増加した。

【0320】

第2の臨床試験の時点において、この患者は、AIDSの症状を有さなかったが、免疫系が衰弱していた。実施例IVのプロトコルに従って治療され、有害作用を被らなかった。治療後、CD3、CD4、およびCD8にわずかな増加があり、WBC、RBC、およびHGBに中程度の上昇があったが、血小板は減少したように思われた。HIV数はいくらか減少された。治療以来、健康であり、精力的な肉体労働に従事している。

【0321】

患者番号13: L. F. L.、女性、53歳、2004年にAIDSであると診断され、第3の臨床試験のみに参加した。食欲不振および体重減少の軽度の症状を呈した。長期間の抗ウイルス薬は有効であり、ウイルス数を、検出可能レベルを下回るまで減少させ、CD3、CD4、およびCD8数を高いレベルまで増加させた。TPA治療の前には症状を有さず、その投与による副作用はなかった。症状から解放されたままであり、正常に感じ、正常な活動を行うことができた。60日間の観察期間の完了後、抗ウイルス薬療法を再開した。

【0322】

患者番号14: K. S. M.、女性、45歳、2004年にAIDSであると診断され、第3の臨床試験のみに参加した。症状は軽度であり、食欲不振および頻繁な感冒であった。抗ウイルス薬で治療されたが、重度の肝毒性のため中止された。TPA治療の前には症状を有さず、唯一のTPA副作用は43日目の漏出した針のための刺激であったが、それは容易に治療された。全治療および観察期間の間、AIDSの症状は生じなかった。正常に感じ、通常の活動を行うことができる。60日間の観察期間の完了後、研究から外され、抗ウイルス療法を再開することはなかった。

【0323】

実施例VII

TPAによる再発性／難治性悪性腫瘍の治療

組織学的に確認されている再発性／難治性血液系悪性腫瘍／骨髄障害を有する患者を、TPA (Xichuan Pharmaceuticals, Nan Yang, Henan, China)、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸の組み合わせにより治療する。急性骨髄型白血病 (AML) の治療におけるTPAの治療用途を示すために下記に記載される同等の方法を適用して、他の新生物状態および悪性腫瘍を治

10

20

30

40

50

療するためのT P Aの用途を実証する。本発明の方法および組成物を使用する治療に適した他の新生物状態および悪性障害には、血液および骨の悪性腫瘍ならびに様々な種類の固形腫瘍を含む、種々の形態の癌が挙げられる。本明細書の特定のプロトコルに加えて、治療および／または寛解の成功は、多種多様な周知の癌検出および評価方法のいずれかを使用して、例えば、固形腫瘍の寸法縮小を判定すること、腫瘍の増殖、段階、転移の可能性、組織学的癌マーカーの存在／発現レベルを評価するための病理組織学的研究等によって、異なる標的新生物および悪性状態について判定される。

【0324】

A M Lは、緊急および集中療法が一般に認められる侵襲性の疾患である。A M Lが診断される平均的な患者の年齢は64～68歳であり、標準的な化学療法により治療された60歳を超える患者は、その年代の20%未満が疾患を完治している。先行する血液障害または以前の白血病誘発性化学療法／放射線療法の後にA M Lを発症した患者は、疾患が特定の有害な細胞遺伝学的および臨床的特徴と関連する患者と類似して、乏しい予後を有する。この理由により、A M Lを診断された大部分の患者は、極めて悪い予後に関連付けられる、患者および／またはその疾患に関連する特徴を有する。再発性疾患を有する患者では、治癒する能力を示した標準的な非移植療法はない。これらの患者では、A M Lは致死性疾患であることが多い。A M Lの療法に対する新たなアプローチが必要である。

【0325】

本発明の方法および組成物を用いることにより、T P Aは、細胞内シグナル経路の調節におけるT P Aの新規な役割、細胞系における分化および／またはアポトーシスを誘発するその能力、ならびに新生物および骨髄性悪性腫瘍を含む悪性障害の治療におけるT P Aの有効性を示す臨床データに基づいて、A M Lの患者を治療するための治療剤として開発される。

【0326】

これまで、T P Aの臨床評価は、T P Aが、細胞生存率およびアポトーシスアッセイによって測定されるように、少なくともA M L症例の1つのサブセットに直接的な治療的細胞毒性作用を及ぼすことを示していた。ウェスタン分析により分析された全ての初代培養物において、T P Aは1時間で培養物にE R Kリン酸化を強く誘発した。初代A M L細胞に対するT P Aの細胞毒性作用は、24時間のエクスピボでの曝露後に続くホスホE R K生存促進性シグナルの損失と関連する。この観察は、P D 9 8 0 5 9、U 0 1 2 6、およびP D 1 8 4 3 5 2等のM E K阻害剤によるE R Kシグナル伝達の薬理学的中断後の初代A M L生存の減少を報告した他の研究と十分に一致する。本発明者らの研究では、E R Kシグナル伝達の損失は、E R Kホスファターゼの誘発に関連する。

【0327】

タンパク質キナーゼCおよびE R K活性化に加えて、T P Aは、多くの場合にA M L芽球および白血病幹細胞において構成的に活性である生存促進転写因子であるN F - κ Bの既知の誘発因子である。本発明者らの研究室における最近の研究は、A M L細胞のN F - κ Bが、デキサメタゾン＋コリンマグネシウムトリサリチル酸（C M T）による48時間の治療によりインビボで阻害され得ることを実証している。加えて、本発明者らは、デキサメタゾンが、M K P - 1 E R Kホスファターゼの発現を誘発し得ること、および初代A M L試料に対するT P A細胞毒性を増強し得ることを示した。この文脈において、本発明者らは、下記の例示的な実施形態において、T P Aによる治療の24時間前および24時間後に使用される補助薬物療法としてデキサメタゾンおよびC M Tを使用することを選択した。これらの薬物療法は十分に耐容性であり、治療の炎症性有害作用を低減すること、およびE R Kホスファターゼ発現を増加し、N F - κ Bを阻害してT P A細胞毒性を増強することが予測される。加えて、デキサメタゾンおよびC M Tは、これらが、抗炎症性であり、有害作用を改善し得、構成的N F - κ B発現の抗アポトーシス作用の阻害およびシグナル伝達経路活性を減少するホスファターゼの誘発により、抗白血病活性を増強し得るため、補助薬物療法として使用される。

【0328】

初期TPA第1相研究に35人の患者が登録した〔23人は再発性／難治性AMLを有し、2人は他の骨髄性悪性腫瘍（CML急性転化、過剰な芽球を有する骨髄形成異常症）を有し、3人はホジキン病を有し、3人は非ホジキンリンパ腫を有し、4人は固形腫瘍を有した〕。大多数の患者は、再発性／難治性AMLを有した。臨床結果は、8回のTPA注入を受け、5ヶ月間を超えて安定した疾患を有したAML患者1人を含む。2人目のAML患者では、TPA投与の後に循環芽球の数に顕著な（5倍）低下が見られた。白血病芽球におけるこの低下は4週間続き、患者は、最終的に真菌感染により死亡した。最後に、再発性および難治性のホジキン病を有する患者は、自家幹細胞救出による高用量化学療法にもかかわらず、TPA投与の後に胸壁質量に部分的な寛解を有した。TPA用量漸増を完了し、最後のコホートにおいて、1～5日目、8～12日目に0.188mg/m²の用量で治療した3人中2人の患者は、第III級非血液用量制限毒性（DLT）を経験し、単一薬剤として1～5日目および8～12日目の0.125mg/m²/日で、最大耐容TPA用量を確立した。

10

【0329】

AMLおよび他の血液悪性腫瘍の場合では、患者は、6時間にわたる連続的／間欠的なパルス酸素計測法により投与される1mg/週×3週間（1、8、15日目）のTPAの初回用量を与えられる。TPA療法を開始する24時間前に、患者には、10mgのデキサメタゾンを6時間毎に与え、1500mgのコリンマグネシウムトリサリチル酸（CMT）を、TPA投与の24時間後まで8時間毎に連続して与える。初回用量のTPAを投与した後、患者は2週間の安静期間を有し、その後に再評価され得る。初回用量のTPAによる疾患反応または安定化を有する患者は、下記のプロトコルに従って最大28日間の6サイクル治療される。

20

【0330】

2週間の安静期間の後、患者は、TPA投与の30分前に650mgのタイレノールおよび25～50mgのベナドリル（患者の寸法および年齢に応じて）を前投薬される。次に、中心静脈カテーテルによるTPAの静脈内注入を、1週間当たり5日間で2週間続けて毎日与え、その後2週間の安静期間をもたせる。TPAは、200mlの通常の生理食塩水中1mgの用量で1時間かけて投与される。TPA療法を開始する24時間前に、患者には、10mgのデキサメタゾンを6時間毎に与え、1500mgのコリンマグネシウムトリサリチル酸をTPA投与の24時間後まで8時間毎に連続して与える。

30

【0331】

TPAの血中レベルを、有機溶媒抽出可能分化活性を測定するバイオアッセイを用いて、注入の前および後に測定する。1mlの血液を5mlの酢酸エチルにより2回抽出し、抽出残渣を50μLのエタノール中に再溶解させ、アリコート（ALICOT）のHL60細胞を加える。48時間後、接着細胞を測定する。

【0332】

試験は、TPAの注入の前および後に採取した血液試料においても実施して、白血球、血小板、および好中球のレベルを判定する。試料を骨髄芽球およびアウエル小体の存在についてさらに分析する。これらおよび継続実験は、TPAが、AML、ならびに他の新生物および悪性状態における新生物細胞に対して発揮する治療的細胞毒性および他の作用をさらに解明する。

40

【0333】

実施例V I I I

ERK活性化の調節の測定

ホスホERKレベルを、白血病の患者における循環悪性細胞、およびリンパ腫／固形腫瘍の患者における末梢血単核球において、測定する。血液試料を、実施例V I I Iのプロトコルに従って治療された患者から、TPA投与の前および後の両方で採取する。

【0334】

WBCが1μL当たり1000以上である白血病患者において、フローサイトメトリーを、蛍光体（BD Biosciences, San Jose, CA）に直接結合した

50

細胞表面抗原特異的およびホスホERK特異的抗体を使用して、血液試料に実施する。試料を実施例V I Iのプロトコルによる初回治療の1、2、および11日目、ならびに続くサイクルの1および11日目に、TPAの投与前およびTPA注入の1時間後に採取する。絶対白血球芽球数が1 μ L当たり2500以上である白血病患者および他の非白血病患者において、末梢血試料を、実施例V I Iのプロトコルに従った初回サイクルの1、8、および15日目に、注入の前ならびに1および4時間後に採取する。また、試料を、リン光体ERKについてウエスタンブロット分析、および総ERK1/2レベルを使用して分析し、フローサイトメトリーにより得られた臨床応答と相関する結果を確認した。

【0335】

前述の分析は、初代AML細胞により例示されている悪性細胞に対するTPAの細胞毒性作用、および関連するTPAによるリン光体ERK生存促進性シグナルの低減を含む、新生物および悪性状態の治療におけるTPAの役割をさらに解明する。

【0336】

実施例IX

NF- κ B調節の測定

前の試験において、NF- κ B活性が、TPAとデキサメタゾンの投与後に患者において調節され得ることを示した。加えて、デキサメタゾンは、MKP-1ERKホスファターゼ発現を誘発し、TPA細胞毒性を増強することが示されている。以下の研究は、NF- κ B活性が、TPAに加えてデキサメタゾンで治療された患者においてどのように治療的に調節されるかをさらに解明するように設計されている。

【0337】

NF- κ B結合を、ELISAに基づいたアッセイ(BD Bioscience, San Jose, USA)を使用して、ベースライン、ならびに実施例V I Iに従ってTPAにより治療された患者の注入前および注入後に、患者末梢血試料において測定する。NF- κ Bレベルは、96ウェル形式を使用して、限定量の細胞抽出物における結合を検出する化学発光強度を用いて定量化する。さらに、電気泳動移動度シフトアッセイを実施して、1 μ L当たり2500以上の絶対白血球芽球数を有する白血病患者および正常な白血球細胞数を有する非白血病患者からの末梢血試料における、NF- κ B結合を測定する。

【0338】

前述の研究は、さらに、PAがNF- κ Bの誘発因子であることを意図するが、しかしながら、これらの実験は、AML細胞のNF- κ Bがデキサメタゾンおよびコリンマグネシウムトリサリチル酸による治療で阻害され得ることを示す。

【0339】

実施例X

白血病の遺伝子発現における変化の判定

TPAは、生存促進性ERK経路シグナル伝達を終了することができる、いくつかの二重特異性ホスファターゼのRNAレベルを誘発する。実施例V I Iに従ってTPAで治療されるAMLを有する患者から注入前および注入後に取得した血液試料を使用して、定量的リアルタイムRT-PCRおよびオリゴヌクレオチドマイクロアレイ解析を使用して、MAPK特異的DUSP等のAMLシグナル伝達成分のRNA発現を研究する。

【0340】

前述の発明は、明瞭な理解の目的で実施例によって詳細に記述したが、特定の変更および修正が、制限ではなく例示の目的で示される添付の特許請求の範囲内で実践され得ることが当業者には明らかである。この文脈において、様々な刊行物および他の参考文献が、記述の経済的理由のため前述の開示内で引用されてきた。これらの参考文献のそれぞれは、あらゆる目的において参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。しかしながら、本明細書で考察される様々な刊行物は、単に本出願の出願日以前のそれらの開示のために組み込まれ、本発明は先の発明によってそのような開示に先行する権利を有することに留意されたい。

【0341】

実施例X Iリンパ腫の治療

患者M. J.、60歳、男性、リンパ腫および直径3.5cmの腫瘍の再発が診断された。この患者に、1日おきに30日間、0.19mgのTPA（0.125mg/m²）の15回の注射を与え、腫瘍は消失した。2011年現在、3年間寛解状態である。

【0342】

実施例X I I乳癌の治療

患者M. L.、女性、50歳、末期の乳癌と診断された。放射線または化学療法のいずれに対しても無反応であり、癌は骨に転移しており、車椅子生活であった。週に3～4回、0.18mgのTPA（1x0.125mg/m²）から0.26mgのTPA（1.5x0.125mg/m²）への漸増用量のTPAの注射を35回受け、現在は寛解し、正常に歩行することができる。

10

【0343】

実施例X I I I肺癌の治療

患者J. L.、男性、56歳、末期の肺癌と診断され、化学療法に対し難治性であった。癌は骨に転移し、歩行することができなかった。週に3～4回、0.19mgのTPA（1x0.125mg/m²）から0.26mgのTPA（1.5x0.125mg/m²）への漸増用量のTPAの35回の注射後、寛解し、正常に歩行することができる。

20

【0344】

実施例X I V肝臓癌の治療

患者X、男性、年齢不明、転移性肝臓癌と診断された。初期のαフェトプロテインレベルは、48,813であった。化学療法および放射線治療を受けたが、αフェトプロテインレベルは、50,000以上に上昇したままであった。次いで、0.19mgのTPA（0.125mg/m²）の3回の注射を受け、αフェトプロテインレベルは下がり始め、4ヶ月以内に正常レベルに戻った。

30

【0345】

実施例X V従来の新生物治療の補助としてのTPA

患者N. K.、女性、54歳、末期の転移した膵臓癌と診断された。化学療法に加えて12週間、週に5回の0.18mgのTPA（0.125mg/m²）の注射を受けた。治療は、膵臓内の腫瘍を6.3cmから2.4cmに縮小させた。患者は食欲を維持し、髪を失うことなく、TPAを用いない化学療法治療の前よりも著しく少ない嘔吐および嘔気を有した。

【0346】

患者P. T.、男性、42歳、非小細胞肺癌と診断された。癌は転移し、Tarceva（登録商標）（エルロチニブ）およびIressa（商標）（ゲフィチニブ）に対して難治性であった。患者は、8週間、各平日に0.19mgのTPA（0.125mg/m²）の注射を伴う標準プロトコルに従ってゲムシタビンおよびシスプラチンの組み合わせで治療された。組み合わせた化学療法およびTPA治療の間、髪を全く失わず、化学療法治療以前の間よりも著しく少ない嘔気を経験した。2010年6月30日以来、寛解状態にある。

40

【0347】

患者B. L.、男性、59歳、末期の上咽頭癌と診断され、化学療法および放射線療法の両方で治療された。放射線療法を始める前に5日間、1日に0.19mgのTPA（0.125mg/m²）のTPA、次いで1日おきに0.19mgのTPA（0.125mg/m²）の、合計20回の注射を受けた。2年半の間寛解しており、放射線治療による

50

明らかな皮膚損傷を全く被らなかった。

【0348】

実施例XVI

TPAの化学的予防効果

DMEMおよび0.5%寒天が配合された半固形培地を含むコロニー形成アッセイを使用する。この培養物のため、単核細胞を約 2.5×10^5 細胞/mLの濃度で蒔き、GM-CSFおよびG-CSFを約100U/mLの濃度で添加する。細胞を、37℃で湿度100%の5%CO₂インキュベーターにおいて14日間培養する。培養期間の終了時点で、50以上の細胞のコロニーを2人の別々の観察者によって倒立顕微鏡を使用して計数する。(Hamburger, 1977)

10

末梢幹細胞を、10%ウシ胎仔血清を補充したDMEM中 5×10^5 細胞/mLの濃度で4群に無作為化する。1群および4群は未治療対照であり、2群および3群は0.05μg/mLのTPAで24時間インキュベートする。24時間後、細胞をDMEM 10%ウシ胎仔血清で洗浄する。3群および4群を、次いで、フルオロウラシルの代謝物である25μg/mLの5-フルオロデオキシウリジン酸で20時間インキュベートする。続いて、全ての群を2度洗浄し、細胞を半固形寒天培地に蒔く。コロニーを14日に計数する。

【0349】

実施例XVII

放射線損傷から保護するためのTPAの使用

20

3つの細胞系を使用して、放射線損傷に対するTPAの有効性を判定する：インターロイキン-3依存性マウス造血前駆細胞系、ヒト骨髓間質細胞系KM101、および気管支上皮(IB3)細胞。32Dcl3インターロイキン-3(IL-3)依存性マウス造血前駆細胞系は、Epperly, 2008に記載のように、C3H/HeJマウスの長期骨髓培養物に由来する。細胞を15%WEHI-3細胞条件培地(IL-3の源として)、10%ウシ胎仔血清(FBS)(Hyclone Laboratories, Logan, UT)、およびMcCoyの補充培地で継代培養する。ヒト骨髓間質細胞系KM101細胞を10%FBS(Hyclone Laboratories, Logan, UT)を補充したMcCoyの5A修飾培地(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)で、24cm³ファルコンプラスチックフラスコ内で1週間継代培養する。IB3細胞を、Rwigema, 2011に記載のように80%の培養密度に達するように、37℃で48~72時間、5%CO₂インキュベーター内で、コーティングされていない75cm³組織培養ファルコンフラスコ上の10%FBS(Hyclone Laboratories, Logan, UT)、1%L-グルタミン(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)、および1%ペニシリン-ストレプトマイシン(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)を補充した標準ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)(Lonza, Allendale, NJ)で週2回継代培養する。

30

【0350】

各細胞系からの細胞を 1×10^5 細胞/mLで懸濁し、0~8Gyに照射する。照射の10分後、照射された細胞にTPAを添加する。次いで細胞を四つ組に蒔き、37℃で95%空気/5%CO₂の高湿度インキュベーターで7日間インキュベートし、その際、細胞はクリスタルバイオレットを使用して染色し、50個を上回る細胞のコロニーを計数する。各実験は、3つの異なる日に3回に分けて行う。データを線形二次および1ヒット多標的型モデルを使用して分析する(Epperly, 2001を参照されたい)。TPAの線量減効率(DRF)を、治療群における50%細胞生存をもたらす線量を対照細胞群における50%生存での線量で除した割合として計算する。

40

【0351】

実施例XVIII

マウスにおける放射線による損傷に対するTPAの保護効果

50

成熟雌性C57BL/6NHsdマウス(20~22g, Harlan Sprague Dawley, Chicago, IL)(1群当たりn=15)に、9.5 Gy TBIで照射を行い、 γ β 照射線量率(74 cGy/分)を使用して線量(LD 50/30)を達成し、10分後に、0.125 mg/m²のTPAの腹腔内注射を受容させた。マウスは、生存について監視した(Rigwema, 2011)。

【0352】

実施例XIX

脳卒中に罹患した個体の治療

患者N. C.、男性、68歳、TPAによる治療の18ヶ月前に脳卒中を罹患した。TPA治療を開始した時点では、杖なしでは歩行することができず、左手および左足の両方に困難を有し、疲労し、弱っていた。1日おきに4週間、0.19 mgのTPA(0.125 mg/m²)、次いで1日おきに2週間、0.24 mgのTPA(1.25×0.125 mg/m²)、次いで1日おきにさらに3週間、0.26 mgのTPA(1.5×0.125 mg/m²)を含有する1アンプルの注射を受けた。患者は完全に回復した。

10

【0353】

患者M. C.、男性、65歳、TPAによる治療を開始する7年前に脳卒中を罹患した。10週間にわたって、0.19 mgのTPA(0.125 mg/m²)の注射を、1週間当たり3~4回、合計で35回受けた。顔面の可動性を回復し、右側の可動性に80%の改善を有した。

20

【0354】

実施例XX

TPAによる塞栓性脳卒中モデルの治療

それぞれ280~350gの体重を有する雄性Sprague-Dawleyラット(Charles River Japan)を使用する。塞栓性脳卒中を、Kudoら(1982)による方法の修正に従って誘発する。血液の収集に使用されるラットに、自発呼吸させながら、1.0%のハロタン(Fluorothane (商標)、Takeda, Osaka, Japan)で麻酔をかける。24ゲージのSurflo (商標)(Terumo Medical Products, Elkton, MD)を大腿動脈に固定し、0.1 mLの動脈血を1 mLの注射用シリンジ(Terumo Medical Products, Elkton, MD)により採取する。シリンジ中の動脈血を、30℃で2日間インキュベートして、血餅を形成する。その後、0.1 mLの生理食塩水を注射用シリンジに加え、26ゲージの注射針(Terumo Medical Products, Elkton, MD)に2回通過させて、血餅を粉碎する。

30

【0355】

大脳塞栓性脳卒中が誘発されたラットに、自発呼吸させながら、1.0%のハロタンで麻酔をかける。ラットの頸部を正中切開し、外頸動脈、上甲状腺動脈、後頭動脈、および翼口蓋動脈を双極凝固器(T-45; Keisei Medical Industrial Co. Ltd, Tokyo, Japan)により焼灼する。大脳塞栓症を、0.1 mLの破碎された血餅を内頸動脈に注入することにより誘発する。

【0356】

レーザードップラー流速測定法(FloCl; Omegawave, Tokyo, Japan)を使用して、大脳塞栓症の形成の評価を実施する。30%以下のレベルまでの脳血流の減少を、塞栓形成の肯定的な証拠とする。脳血流は、血餅の注入の30分後に監視し、血流は、血餅の注入前の50%以下の流量が残っているように監視する。その後、医薬の投与用のカニューレ(PE50)を、頸静脈に固定し、動物を目覚めさせる。

40

【0357】

大脳塞栓症の形成に成功したラットを4つの群に分ける。第1群のラットには生理食塩水注射を1日おきに与える。第2~4群には、0.125 mg/m²の注射を1日おきに4週間にわたって与える。次に第2群を屠殺する。第3~4群には、さらに0.156 mg/m²の注射を1日おきに2週間にわたって与え、次に第3群を屠殺する。第4群には

50

、 0.18775 mg/m^2 の注射を1日おきに3週間にわたって与え、次いで屠殺する。

【0358】

動物を屠殺した後に脳を切除し、McIwain組織細断機(Mickle Laboratory Engineering, U. K.)を使用して1mm間隔で10枚の切片に薄切りし、2%のTTC(2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド、Tokyo Kasei)に37℃で20分間浸けることにより染色する。TTC染色切片の画像をデジタルカメラ(HC-2500、Fuji PhotoFilm)およびPhotograb-2500(Fuji Photo Film)の使用によりコンピューターにアップロードし、梗塞体積を、Mac Scope(Mitani, Japan)を使用して計算する。梗塞体積は、平均値±標準偏差により得られる。梗塞体積の結果の統計的検定に関して、評価は、対照群および対照群と比較したTPA投与群のそれぞれにダネット検定を実施し、次にTPA投与群にt検定を実施することによって行う。

10

【0359】

神経症状を屠殺されるまで毎日観察し、ラットを3つの検定に従って評価する：(1)ラットを尾により穏やかに保持し、床の上方1メートルに吊し、前肢の屈曲を観察する、(2)ラットを、鉤爪によりしっかりと掴むことができる大型の軟らかいプラスチック製被覆紙の上に置く。手で尾を保持しながら、前肢が数インチ移動するまで、穏やかな側圧をラットの肩部に適用する、(3)ラットを、自由に動き回らせて、旋回行動を観察する。神経症状のスコア付けは、Bedersonら(1986)により開発された以下のスケールに従って実施した：0：観察される欠陥なし、1：前肢の屈曲、2：旋回することなく、側面押しに対して抵抗が減少する、3：等級2と同じ行動であるが、旋回する。

20

【0360】

神経症状を、対照群および対照群と比較したTPA投与群のそれぞれについてスチール検定を使用して評価し、次にTPA投与群にウィルコクソン検定を実施して評価する。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ の値が統計的に有意であると定義される。

【0361】

実施例XXI

永続的な中大脳動脈閉塞モデルを使用する脳卒中の治療におけるTPAの有効性

雄性Wistar(250~320g)ラットをこの研究に使用する。動物にイソフルラン(3%で導入、1~2%で維持)により麻酔をかける。麻酔は、足指のピンチにより監視される。この研究の全ての手順において無菌技術を使用する。手術部位をクリップで挟み、アルコールおよび手術用スクラブで洗浄する。動物を温水加熱パッドに置いて、体温を維持する。正中傍切開を、頸動脈にわたって頸部に行う。組織を鈍的切開して、頸動脈および分岐点を露出させる。縫合糸を、近位部または総頸動脈および外頸動脈の周りに設置する。これらの縫合糸を結ぶ。切開を結紮の遠位にある総頸動脈に行う。予め調製したフィラメント(4-0モノフィラメント縫合糸または同様の材料)を動脈に設置し、内頸動脈に進める。フィラメントを、頸動脈分岐点を約20mm超えて、中大脳動脈の中に押し込むように僅かな抵抗を感じるまで進める。フィラメントの挿入の際に動脈を破裂させないように注意しなければならない。フィラメントをその場に結び、皮膚切開を閉じる。動物を、目覚めたときに、前述のBedersonスケールを使用して閉塞の成功について評価する。(Bederson et al., (1986) Stroke, 17: 1304-1308を参照されたい。)体温を15分毎に計り、正常体温を維持する。中大脳動脈閉塞術を受けた動物は、手術の数時間後に体温調節に困難を有し得る。動物を体温によって冷却または加熱ボックスの中に置く。体温を37.5℃に維持する。動物を中大脳動脈後の6時間にわたって監視し、次いでケージに一晩置く。

30

40

【0362】

ラットを4群に分ける。第1群のラットには生理食塩水注射を1日おきに与える。第2~4群には、 0.125 mg/m^2 の注射を1日おきに4週間にわたって与える。次に第2群を屠殺する。第3~4群には、さらに 0.156 mg/m^2 の注射を1日おきに2週

50

間にわたって与え、次に第3群を屠殺する。第4群には、 0.18775 mg/m^2 の注射を1日おきに3週間にわたって与え、次に屠殺する。

【0363】

動物を屠殺した後に脳を切除し、McIwain組織細断機(Mickle Laboratory Engineering, U. K.)を使用して1mm間隔で10枚の切片に薄切りし、2%のTTC(2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド; Tokyo Kasei)に37℃で20分間浸けることにより染色する。TTC染色切片の画像をデジタルカメラ(HC-2500; Fuji PhotoFilm)およびPhotograb-2500(Fuji Photo Film)の使用によりコンピューターにアップロードする。脳切片を撮影し、梗塞の寸法、梗塞の体積、境界域、および浮腫について分析する。

10

【0364】

神経症状を屠殺されるまで毎日観察する。神経症状を屠殺されるまで毎日観察し、ラットを3つの検定に従って評価する。(1)ラットを尾により穏やかに保持し、床の上方1メートルに吊し、前肢の屈曲を観察する。(2)ラットを、鉤爪によりしっかりと掴むことができる大型の軟らかいプラスチック製被覆紙の上に置く。手で尾を保持しながら、前肢が数インチ移動するまで、穏やかな側圧をラットの肩部に適用させる。(3)ラットを、自由に動き回らせて、旋回行動を観察する。神経症状のスコア付けは、Bedersonら(1986)により開発された次のスケールに従って実施した: 0: 観察される欠陥なし、1: 前肢の屈曲、2: 旋回することなく、側面押しに対して抵抗が減少する、3: 等級2と同じ行動であるが、旋回する。

20

【0365】

神経症状を、対照群および対照群と比較したTPA投与群のそれぞれにスチール検定を使用して評価し、次にTPA投与群にウィルコクソン検定を実施して評価する。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ の値が統計的に有意であると定義される。

【0366】

実施例XXII

一時的な中大脳動脈閉塞モデルを使用する脳卒中の治療におけるTPAの有効性

雄性C57B16マウス(25~30g)をこの研究に使用する。マウスにイソフルラン(3%で導入、1~2%で維持)により麻酔をかける。手術部位をクリップで挟み、アルコールおよび手術用スクラブで洗浄する。正中頸部切開を、頸動脈にわたって行い、動脈をその分岐点まで切開する。モノフィラメント縫合糸を内頸動脈に導入し、中大脳動脈で留まるまで進める。縫合糸を適所に結び、切開を閉じる。閉塞の2時間後、マウスに再び麻酔をかけ、縫合糸を中大脳動脈(MCA)から取り外す。手術の間および後の両方において、体温を加熱パッドの使用により維持する。動物を中大脳動脈閉塞後の4時間にわたって監視する。

30

【0367】

ラットを4群に分ける。第1群のラットには生理食塩水注射を1日おきに与える。第2~4群には、 0.125 mg/m^2 の注射を1日おきに4週間にわたって与える。次に第2群を屠殺する。第3~4群には、さらに 0.156 mg/m^2 の注射を1日おきに2週間にわたって与え、次に第3群を屠殺する。第4群には、 0.18775 mg/m^2 のTPAの注射を1日おきに3週間にわたって与え、次に屠殺する。

40

【0368】

動物を屠殺した後に脳を切除し、McIwain組織細断機(Mickle Laboratory Engineering, U. K.)を使用して1mm間隔で10枚の切片に薄切りし、2%のTTC(2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド; Tokyo Kasei)に37℃で20分間浸けることにより染色する。TTC染色切片の画像をデジタルカメラ(HC-2500; Fuji PhotoFilm)およびPhotograb-2500(Fuji Photo Film)の使用によりコンピューターにアップロードする。脳切片を撮影し、梗塞の寸法、梗塞の体積、境界域、および浮腫

50

について分析する。

【0369】

神経症状を、屠殺されるまで毎日観察し、ラットを3つの検定に従って評価する。(1)ラットを尾により穏やかに保持し、床の上方1メートルに吊し、前肢の屈曲を観察する。(2)ラットを、鉤爪によりしっかりと掴むことができる大型の軟らかいプラスチック製被覆紙の上に置く。手で尾を保持しながら、前肢が数インチ移動するまで、穏やかな側圧がラットの肩部に適用する。(3)ラットを、自由に動き回らせて、旋回行動を観察する。神経症状のスコア付けは、Bedersonら(1986)により開発された次のスケールに従って実施された: 0:観察される欠陥なし、1:前肢の屈曲、2:旋回することなく、側面押しに対して抵抗が減少する、3:等級2と同じ行動であるが、旋回する。

10

【0370】

神経症状を対照群および対照群と比較したTPA投与群のそれぞれにスチール検定を使用して評価し、次にTPA投与群にウィルコクソン検定を実施して評価する。いずれの検定においても、 $p < 0.05$ の値が統計的に有意であると定義される。

【0371】

実施例XXIII

脳卒中を治療するためのTPAの使用の臨床有効性

1ヶ月以内に脳卒中を罹患した年齢が30~72歳の男性および女性を、TPAの10週間試験に参加するように動員する。

【0372】

20

動員された個人は、インフォームドコンセントのフォームに署名し、コンピューター断層撮影法(CT)、身体的および神経学的検査、神経学的チェック、鎮静レベル、国立衛生研究所の脳卒中アンケート(NIHSS)、12誘導心電図、心電図の遠隔測定、パルス酸素測定、バイタルサイン、体重、患者の背景、妊娠検査、尿中の薬物の測定、血液学的検査、凝固パネル、一般的臨床検査、尿検査を使用して評価される。臨床検査試験には、完全代謝パネル(Na、K、Cl、CO₂、Glu、BUN、Cr、Ca、TP、Alb、TBil、AP、AST、ALT)、血液学CBC(Hgb、Hct、RBC、WBC、Plt、Diff)、および全ての女性に対しては血清hCGが含まれる。

【0373】

個体に、 0.125 mg/m^2 のTPAまたはプラセボを1日おきに4週間にわたって、次に $1.25 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ またはプラセボを1日おきに5週目と6週目に、 $1.5 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ またはプラセボを1日おきに7週目から9週目に、投与する。TPAまたはプラセボの投与中および投与後2時間にわたって個人を監視する。

30

【0374】

5週目および10週目に、対象をNIHSS(NIH脳卒中スケール)、Barthel ADL指数(Granger, 1979)、および修正ランキンスケール(Farrrell, 1991)を使用して評価する。

【0375】

効能を、プラセボと比較して、TPAで治療された個人におけるNIHSSのベースラインからの変化を測定することによって判定する。二次効能変数は、Barthel ADL指数および修正ランキンスケールである。試験の全体を通して、安全基準を収集して評価し、特に、ベースライン来院から5週目までの変化を測定した。これらの基準には、有害事象の報告、身体検査、バイタルサイン、体重測定、ECG、臨床検査試験の結果、およびバイタルサイン、ならびに自殺行動および/または自殺念慮が含まれる。有害事象は、研究薬物と因果関係があるかどうかにかかわらず、研究薬物が投与された対象に生じるあらゆる有害な医療事象である。したがって、有害事象は、研究薬物と関連すると思われるかどうかにかかわらず、研究薬物と一時的に関連するあらゆる有害または意図されない徴候(例えば、異常な検査所見)、症状、または障害であり得る。

40

【0376】

対象は、来院の全てを完了すると、試験を完了したと見なされる。組み入れ/除外規準

50

を満たせていない、有害事象を罹患する、不十分な治療反応を有する、同意書を取り消す、プロトコルに違反する、来院を止める、または死亡する場合には、試験は終了となり得る。

【0377】

実施例XXIV

眼窩周囲色素沈着の低減

眼窩周囲色素沈着過剰を有する女性6人および男性1人を、TPAで治療した。治療は、眼窩周囲範囲における炎症および色素沈着を減少させた。

【0378】

実施例XXV

手根管症候群の治療

指に灼熱感、刺痛、疼痛、および痺れを有する50歳の女性患者。TPAで治療し、手の完全な使用を回復した。

【0379】

実施例XXVI

TPAの抗加齢特性

患者W. L、男性、82歳、1日おきに2ヶ月間、前立腺肥大を0.125mg/m²の1.25アンプルで治療されていた。TPAでの治療後、皮膚は柔らかくなり、皺が少なくなった。

【0380】

実施例XXVII

パーキンソン病の治療

患者S. K、55歳、パーキンソン病と診断された。4週間1日おきに0.19mgのTPA (0.125mg/m²) TPA、次いで2週間1日おきに0.24mgのTPA (1.25x0.125mg/m²)、さらに3週間1日おきに0.26mgのTPA (1.5x0.125mg/m²) を含有する1アンプルを注射した。患者は、振戦を示さなくなった。

【0381】

実施例XXVIII

前立腺肥大の治療

患者W. L、男性、82歳、前立腺肥大と診断された。4週間1日おきに0.19mgのTPA (0.125mg/m²)、次いで2週間1日おきに0.24mgのTPA (1.25x0.125mg/m²)、さらに3週間1日おきに0.26mgのTPA (1.5x0.125mg/m²) を含有する1アンプルを注射された。PSA指標は現在3.0を下回っている。患者はまた、より若い外見になった。

【0382】

実施例XXIX

リウマチ性関節炎の治療

患者はTPAの複数の注射を受け、関節の硬直の減少および手の機能性の向上が見られた。

【0383】

実施例XXX

TPAによるコラーゲン誘発関節炎の治療

コラーゲン誘発関節炎(CIA)を、少しの変更を伴い、前に記載のように(Rosloniec 2001)誘発させる。簡単には、雄性DBA/1Jマウスは、フロイント完全アジュバント(Difco, Detroit, MI)内で乳化された0.05M酢酸中の100μgのニワトリ2型コラーゲン(Chondrex, Redmond, WA)を尾の底部に皮内注射する。一次免疫の21日後、マウスに、同じ用量水準で2型コラーゲンの追加免疫の注射を投与する。

【0384】

10

20

30

40

50

マウスは、最初のコラーゲン注射後18日目から毎日、末梢関節の関節炎の出現に関して注意深く検査する。関節炎の臨床的重症度は次のようにスコア付ける：親指を除きそれぞれの腫れた手指に対して1点（最大4）、足根または手根関節に対して1点、ならびに中足骨または中手骨関節に対して1点であり、最大スコアは後肢に対して6、前肢に対して5である。各肢を個別に等級付けし、マウス1匹につき累積臨床関節炎スコアは、最大22点に達する。

【0385】

追加免疫注射を受けた後、マウスを2群に分け、0、2、4、6、および8日目に、それぞれ腹腔内にビヒクルまたは0.125 mg/m²のTPAを受容させた。最初の注射後30日に、マウスを屠殺し、膝を解剖し、10%緩衝ホルマリン中に7日間に固定した。固定した組織を、脱水しパラフィンに埋め込まれた15%EDTAにおいて3週間脱灰した。全膝関節の矢状切片（8 μm）をサフラニン-Oで染色し、ファストグリーン/鉄ヘマトキシリンで対比染色する。組織学的切片を、動物治療に気付いていない2人の観察者によって、滑膜肥厚化（肥厚化なしの0から、最重度の肥厚化である3まで）および滑膜内の炎症細胞（炎症なしの0から、重度に炎症した関節である3まで）の確立されたスコア付けシステムを使用して、個別に等級付けする。軟骨損傷が、Marty, 2001に記載のように、サフラニン-O染色（正常な非関節炎の膝関節から変化なしの0から、完全に染色された軟骨、サフラニン-O染色の全喪失である3まで）によって判定される。

【0386】

実施例XXXI

重症筋無力症の治療

患者C. L.、男性、63歳、40年を超えて重症筋無力症を患っていた。デキサメタゾン服用し、同時に、1日おきに4週間、0.19 mgのTPA（0.125 mg/m²）、次いで1日おきに2週間、0.24 mgのTPA（1.25 x 0.125 mg/m²）、1日おきにさらに3週間、0.26 mgのTPA（1.5 x 0.125 mg/m²）を含有する1アンプルのTPAの注射を合計35回注射した。デキサメタゾンを必要としなくなり、現在は無症状である。

【0387】

実施例XXXII

尿失禁の治療

患者W. C.、女性、61歳、30年を超えて尿失禁を患っている。0.18 mgのTPA（0.125 mg/m²）の6回の注射を受け、正常な尿意頻数に回復した。

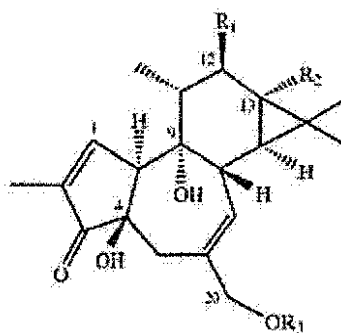
【0388】

患者L. J.、女性、48歳、15年を超えて尿失禁を患っている。0.18 mgのTPA（0.125 mg/m²）の9回の注射を受け、正常な尿意頻数に回復した。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

(49) 哺乳動物対象における新生物を治療または予防する方法であって、前記対象に、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体であって、

【化21】



10

20

30

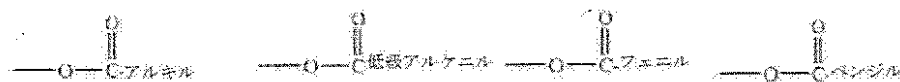
40

50

式 I

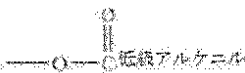
式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 2 2】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 2 3】

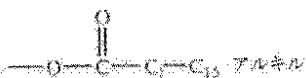


10

およびその置換誘導体から選択される、ホルボールエステルもしくは誘導体、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量と、前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前記対象における新生物の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤とを投与することを含む、前記方法。

(50) R_1 または R_2 は

【化 2 4】



20

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 2 5】



であり、 R_3 は水素である、(49)に記載の方法。

(51) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(49)に記載の方法。

30

40

(52) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(49)に記載の方法。

(53) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(49)に記載の方法。

(54) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミン D3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラ

50

ビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸からなる群から選択される、(49)に記載の方法。

(55) 2つの二次または補助治療剤が、前記対象に投与される、(49)に記載の方法。

(56) 前記2つの二次または補助治療剤は、デキサメタゾンおよびコリンマグネシウムトリサリチル酸である、(55)に記載の方法。

(57) 前記有効量は、1日につき約10～1500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(49)に記載の方法。

(58) 前記有効量は、1日につき約150～500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(49)に記載の方法。

(59) 前記新生物は、血液系悪性腫瘍／骨髄障害によって引き起こされる、(49)に記載の方法。

10

(60) 前記血液系悪性腫瘍／骨髄障害は、白血病である、(59)に記載の方法。

(61) 前記白血病は、急性骨髄性白血病である、(60)に記載の方法。

(62) 前記新生物は、固形腫瘍である、(49)に記載の方法。

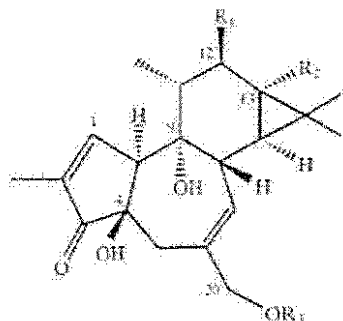
(63) 前記新生物は、再発性新生物である、(49)に記載の方法。

(64) 前記新生物は、難治性である、(49)に記載の方法。

(65) 哺乳動物対象における新生物疾患の1つ以上の症状または状態を予防または治療するための方法であって、前記対象に、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物であって、

【化26】

20

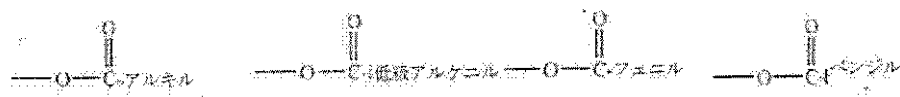


式I

30

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化27】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化28】

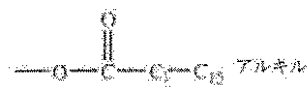


40

およびその置換誘導体から選択される、ホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量と、前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前記対象における新生物疾患の症状の治療または予防に有効な少なくとも1つの二次または補助治療剤とを投与することを含む、前記方法。

(66) R_1 または R_2 は

【化 29】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 30】



であり、 R_3 は水素である、(65)に記載の方法。

(67) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(65)に記載の方法。

(68) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(65)に記載の方法。

(69) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(68)に記載の方法。

(70) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミン D 3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸からなる群から選択される、(68)に記載の方法。

(71) 前記新生物疾患の 1 つ以上の症状または状態は、貧血、慢性疲労、出血過剰または易出血性、易紫斑、息切れ、点状出血、回帰熱、歯肉腫脹、回復の遅い切創、骨関節の不快感、回帰感染、体重減少、掻痒、寝汗、リンパ節腫脹、発熱、腹痛および不快感、視覚障害、咳嗽、食欲喪失、胸部の疼痛、嚥下困難、腫脹、頻尿、排尿開始困難、排尿抑止困難、尿流の低下もしくは中断、排尿時疼痛もしくは灼熱痛、勃起困難、射精時疼痛、尿中もしくは精液中の血液、頻発する疼痛もしくは硬直、または衰弱である、(68)に記載の方法。

(72) 新生物疾患を患う哺乳動物対象において寛解を誘発するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物であって、

10

20

30

40

2-チグリエート13-デカノエート、12-デオキシホルボール13-アセテート、ホルボール12-アセテート、またはホルボール13-アセテートである、(72)に記載の方法。

(75) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(72)に記載の方法。

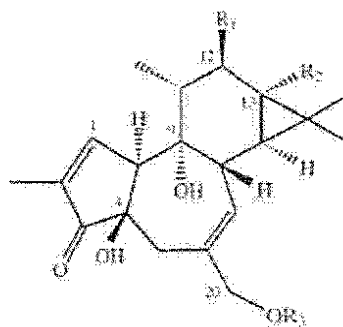
(76) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(72)に記載の方法。

(77) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミンD3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸からなる群から選択される、(72)に記載の方法。

10

(78) 新生物疾患を患う哺乳動物対象において新生物のアポトーシスを誘発するための方法であって、前記対象に、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物であって、

【化36】

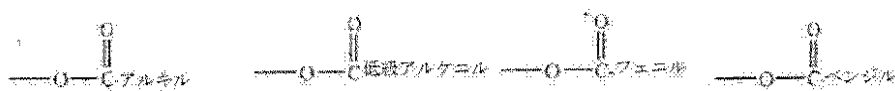


20

式I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化37】



30

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化38】

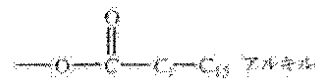


およびその置換誘導体である、ホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量と、前記式Iの誘導体化合物のホルボールエステルとの組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前記対象における新生物のアポトーシスの誘発に有効な少なくとも1つの二次または補助治療剤とを投与することを含む、前記方法。

40

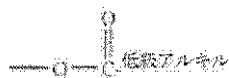
(79) R_1 または R_2 は

【化39】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 4 0】



であり、R₃は水素であり、少なくとも1つの二次または補助治療剤は、前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前記対象における悪性腫瘍の治療または予防に有効である、(78)に記載の方法。

(80) 前記ホルボールエステルは、ホルボール13-ブチレート、ホルボール12-デカノエート、ホルボール13-デカノエート、ホルボール12, 13-ジアセテート、ホルボール13, 20-ジアセテート、ホルボール12, 13-ジベンゾエート、ホルボール12, 13-ジブチレート、ホルボール12, 13-ジデカノエート、ホルボール12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール12, 13-ジプロピオネート、ホルボール12-ミリステート、ホルボール13-ミリステート、ホルボール12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール13-アンゲレート、12-デオキシホルボール13-アンゲレート20-アセテート、12-デオキシホルボール13-イソブチレート、12-デオキシホルボール13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール13-フェニルアセテート20-アセテート、12-デオキシホルボール13-テトラデカノエート、ホルボール12-チグリエート13-デカノエート、12-デオキシホルボール13-アセテート、ホルボール12-アセテート、またはホルボール13-アセテートである、(78)に記載の方法。

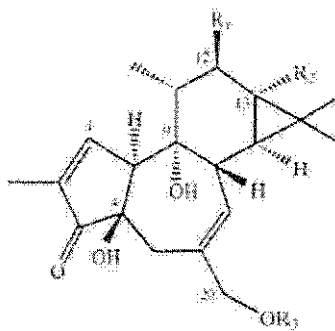
(81) 前記ホルボールエステルは、12- α -テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(78)に記載の方法。

(82) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時に、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(78)に記載の方法。

(83) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミンD3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸からなる群から選択される、(82)に記載の方法。

(84) 哺乳動物対象における新生物疾患を予防または治療するための組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物であって、

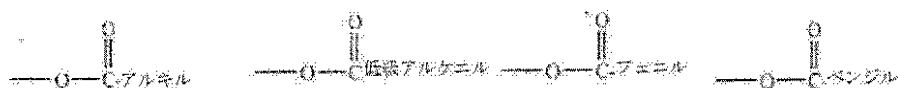
【化 4 1】



式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 4 2】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

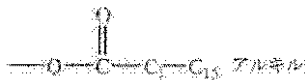
【化 4 3】



およびその置換誘導体である、ホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量と、前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で前記対象における新生物の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤と、を含む、前記組成物。

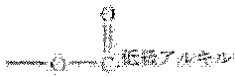
(85) R₁ または R₂ は

【化 4 4】



であり、残りの R₁ または R₂ は

【化 4 5】



であり、R₃ は水素である、(84)に記載の組成物。

(86) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(84)に記載の組成物。

(87) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(84)に記載の組成物。

(88) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、ドキソルビシン、ビタミン D3、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダウノルビシン、シクロホスファミド、ゲムツズマブオゾガマイシン、イダルビシン、メルカプトプリン、ミトキサントロン、チオグアニン、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、カルボプラチン、リン酸エトポシド、フルダラビン、メトトレキサート、エトポシド、デキサメタゾン、およびコリンマグネシウムトリサリチル酸からなる群から選択される、(84)に記載の組成物。

(89) 前記組成物は、少なくとも 2 つの二次または補助治療剤を含有する、(84)に記載の組成物。

(90) 前記少なくとも 2 つの二次または補助治療剤は、デキサメタゾンおよびコリンマグネシウムトリサリチル酸である、(89)に記載の組成物。

(91) 哺乳動物対象における化学療法の 1 つ以上の副作用を予防または治療するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

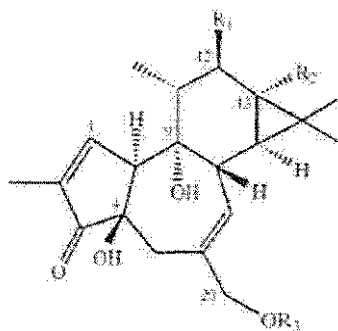
10

20

30

40

【化 4 6】

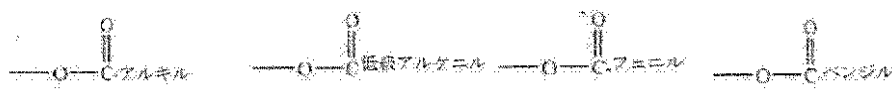


10

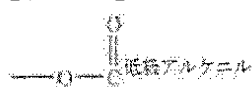
式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 4 7】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 4 8】

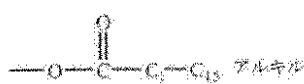


20

およびその置換誘導体である、前記方法。

(92) R_1 または R_2 は

【化 4 9】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 5 0】



30

であり、 R_3 は水素である、(91)に記載の方法。

(93) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(91)に記載の方法。

40

(94) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(91)に記載の方法。

(95) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調

50

的治療レジメンにおいて、前記対象の化学療法による治療の副作用の治療または予防に有効な少なくとも1つの二次または補助治療剤をさらに含む、(91)に記載の方法。

(96) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(95)に記載の方法。

(97) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、ペグフィルグラスチム、エポエチン α 、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃受容体アンタゴニスト、NK1アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、およびカンナビノイドからなる群から選択される、(96)に記載の方法。

10

(98) 前記有効量は、1日につき約10 μ g～約1500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(91)に記載の方法。

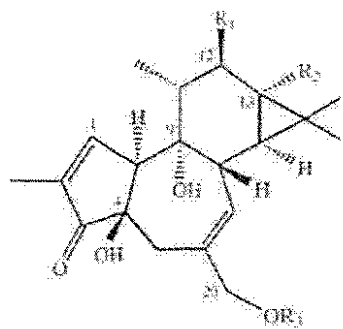
(99) 前記有効量は、1日につき約125 μ g～約500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(98)に記載の方法。

(100) 前記化学療法治療の1つ以上の副作用は、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉のハンセン病、聴覚変化、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、易出血傾向、心臓損傷、肝臓損傷、腎臓損傷、回転性めまい、または脳症である、(91)に記載の方法。

20

(101) 哺乳動物対象における化学療法の1つ以上の副作用を予防または治療するための組成物であって、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

【化51】

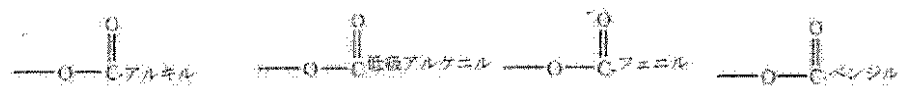


30

式I

式中、R₁ および R₂ は、水素、

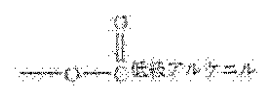
【化52】



40

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃ は、水素、

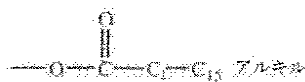
【化53】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(102) R₁ または R₂ は

【化 5 4】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 5 5】



であり、 R_3 は水素である、(101)に記載の組成物。

10

(103) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(101)に記載の組成物。

20

(104) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(101)に記載の組成物。

(105) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前記対象における化学療法の副作用の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(101)に記載の組成物。

(106) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、ペグフィルグラスチム、エポエチン α 、ダルベポエチン α 、アレンドロン酸ナトリウム、リセドロネート、イバンドロネート、G-CSF、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト、NK1 アンタゴニスト、オランザピン、コルチコステロイド、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、ベンゾジアゼピン、アプレピタント、またはカンナビノイドである、(105)に記載の組成物。

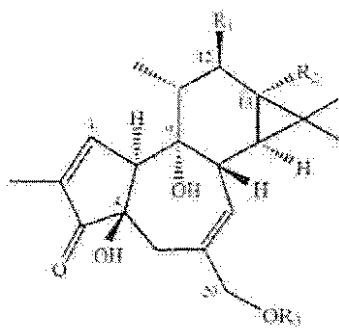
30

(107) 前記化学療法治療の 1 つ以上の副作用は、脱毛症、嘔気、嘔吐、食欲不振、苦痛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、めまい、疲労、便秘、口腔潰瘍、皮膚掻痒、剥皮、神経および筋肉のハンセン病、聴覚変化、体重減少、下痢、免疫抑制、紫斑、易出血傾向、心臓損傷、肝臓損傷、腎臓損傷、回転性めまい、または脳症である、(101)に記載の組成物。

40

(108) 哺乳動物対象における放射線療法の 1 つ以上の副作用を予防または治療するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、またはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

【化 5 6】

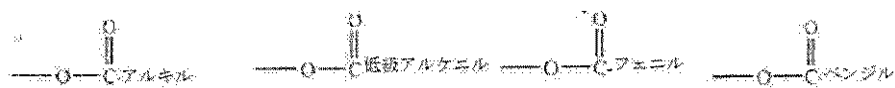


10

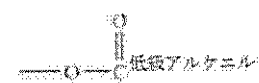
式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 5 7】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 5 8】

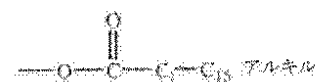


20

およびその置換誘導体である、前記方法。

(109) R_1 または R_2 は

【化 5 9】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 6 0】



30

であり、 R_3 は水素である、(108)に記載の方法。

(110) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(108)に記載の方法。

40

(111) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(108)に記載の方法。

(112) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前記対象への放射線療法の副作用の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助

50

治療剤を投与することをさらに含む、(108)に記載の方法。

(113) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時に、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(112)に記載の方法。

(114) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、KGF、パリフェルミン、Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン11、またはプロスタグランジンからなる群から選択される、(113)に記載の方法。

(115) 前記放射線療法の1つ以上の副作用は、湿性落屑、苦痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲喪失、便秘、皮膚掻痒、剥皮、口腔および咽頭痛、浮腫、不妊症、線維症、抜毛症、または粘膜乾燥である、(108)に記載の方法。

10

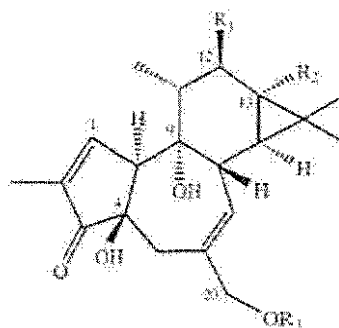
(116) 前記有効量は、1日につき約10 μ g～約1500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(108)に記載の方法。

(117) 前記有効量は、1日につき約125 μ g～約500 μ gの前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(108)に記載の方法。

(118) 哺乳動物対象における放射線療法の1つ以上の副作用を予防または治療するための組成物であって、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

【化61】

20

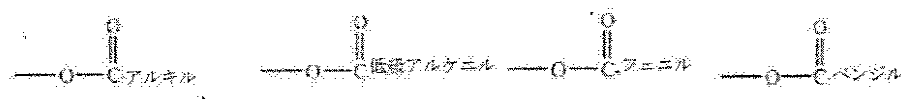


式I

30

式中、R₁ および R₂ は、水素、

【化62】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃ は、水素、

【化63】

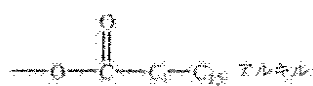


40

およびその置換誘導体である、組成物。

(119) R₁ または R₂ は

【化64】



であり、残りの R₁ または R₂ は

【化 6 5】



であり、 R_3 は水素である、(118)に記載の組成物。

(120) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(118)に記載の組成物。

10

(121) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(118)に記載の組成物。

20

(122) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前記対象における化学療法の副作用の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(118)に記載の組成物。

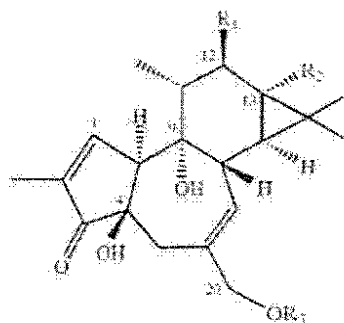
(123) 前記 1 つ以上の二次または補助治療剤は、ステロイド、アミホスチン、クロルヘキシジン、ベンジダミン、スクラルファート、KGF、パリフェルミン、Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ、インターロイキン 11、またはプロスタグランジンである、(118)に記載の組成物。

(124) 前記放射線療法の 1 つ以上の副作用は、湿性落屑、苦痛、下痢、嘔気、嘔吐、食欲喪失、便秘、皮膚掻痒、剥皮、口腔および咽頭痛、浮腫、不妊症、線維症、抜毛症、または粘膜乾燥である、(118)に記載の組成物。

30

(125) 哺乳動物対象における脳卒中の作用のうちの 1 つ以上を予防または治療するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

【化 6 6】

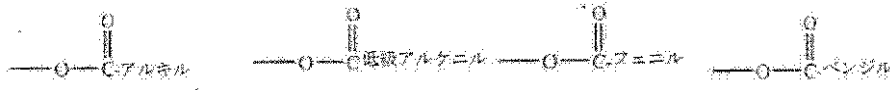


40

式 I

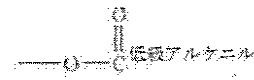
式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 6 7】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃は、水素、

【化 6 8】

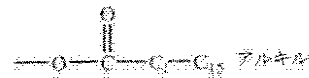


およびその置換誘導体である、前記方法。

10

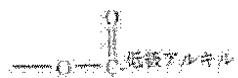
(126) R₁またはR₂は

【化 6 9】



であり、残りのR₁またはR₂は

【化 7 0】



20

であり、R₃は水素である、(125)に記載の方法。

(127) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(125)に記載の方法。

30

(128) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(125)に記載の方法。

(129) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前記対象における脳卒中の作用の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤を投与することをさらに含む、(125)に記載の方法。

40

(130) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(129)に記載の方法。

(131) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン II 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、または利尿剤である、(129)に記載の方法。

(132) 式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせで、前記対象における脳卒中の作用を治療または予防するための外科的介入をさらに含む、(125)に記載の

50

方法。

(133) 前記外科的介入は、頸動脈内幕剥離術、血管形成術、ステント留置術、開頭術、血管内コイル閉栓術、または卵円孔開存閉鎖術である、(132)に記載の方法。

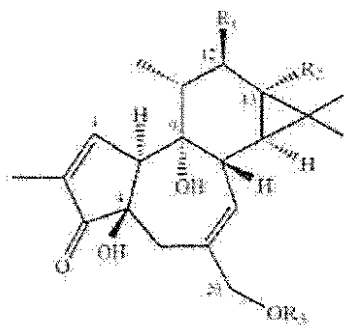
(134) 前記脳卒中の1つ以上の作用は、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、または衝動性である、(125)に記載の方法。

(135) 前記有効量は、1日につき約10 μg ～約1500 μg の前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(125)に記載の方法。

(136) 前記有効量は、1日につき約125 μg ～約500 μg の前記式Iのホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(135)に記載の方法。

(137) 哺乳動物対象における脳卒中の1つ以上の作用の予防または治療のための組成物であって、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

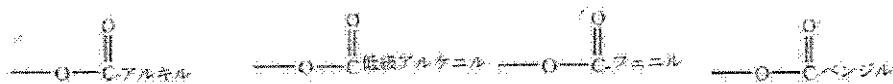
【化71】



式I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化72】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

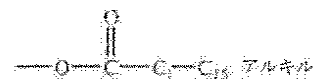
【化73】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(138) R_1 または R_2 は

【化74】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化75】



であり、 R_3 は水素である、(137)に記載の組成物。

(139) 前記ホルボールエステルは、ホルボール13-ブチレート、ホルボール12-デカノエート、ホルボール13-デカノエート、ホルボール12, 13-ジアセテート、ホ

ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(138)に記載の組成物。

10

(140) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(138)に記載の組成物。

(141) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前記対象における脳卒中の作用の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(138)に記載の組成物。

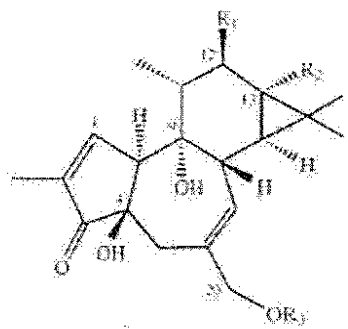
(142) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、スタチン、アンジオテンシン II 受容体遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β 遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、または利尿剤である、(138)に記載の組成物。

20

(143) 前記脳卒中の 1 つ以上の副作用は、麻痺、空間障害、判断障害、左半側無視、記憶喪失、失語症、協調および平衡問題、嘔気、嘔吐、認知障害、知覚障害、見当識障害、同名半盲、または衝動性である、(138)に記載の組成物。

(144) 哺乳動物対象におけるパーキンソン病の症状のうちの 1 つ以上を治療または予防するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

【化 7 6】



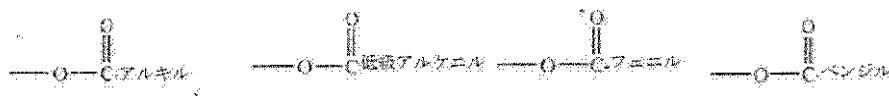
30

式 I

40

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 7 7】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 7 8】



50

およびその置換誘導体である、方法。

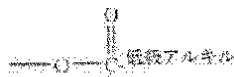
(145) R_1 または R_2 は

【化 79】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 80】



であり、 R_3 は水素である、(144)に記載の方法。

(146) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(144)に記載の方法。

(147) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(144)に記載の方法。

(148) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、パーキンソン病の症状の 1 つ以上の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤を投与することをさらに含む、(144)に記載の方法。

(149) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に投与される、(148)に記載の方法。

(150) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、レボドパ、カルビドパ、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、トルカポン、ドーパミンアゴニスト、MAO-B 阻害剤、アマンチジン、または抗コリン作用薬である、(148)に記載の方法。

(151) 式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせで、前記対象におけるパーキンソン病の症状を治療または予防するための外科的介入をさらに含む、(144)に記載の方法。

(152) 前記外科的介入は、脳深部刺激法または病変形成である、(151)に記載の方法。

(153) 前記パーキンソン病の 1 つ以上の症状は、安静時振戦、硬直、動作緩慢、強直、発語障害、認知障害、認知症、気分障害、傾眠、不眠症、および姿勢動揺である、(144)に記載の方法。

(154) 前記有効量は、1日につき約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $1500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(144)に記載の方法。

(155) 前記有効量は、1日につき約 $125 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(144)に記載の方法。

(156) 哺乳動物対象におけるパーキンソン病の 1 つ以上の症状の予防または治療のため

10

20

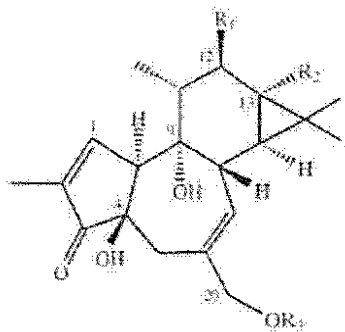
30

40

50

の組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

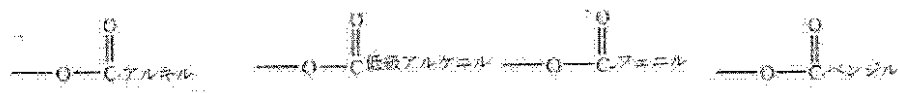
【化 8 1】



式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 8 2】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 8 3】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(157) R_1 または R_2 は

【化 8 4】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 8 5】



であり、 R_3 は水素である、(156)に記載の組成物。

(158) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(156)に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(159) 前記ホルボールエステルは、12-オクタデカノイルホルボール-13-アセテートである、(156)に記載の組成物。

(160) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前記対象における脳卒中の作用の治療または予防に有効な少なくとも1つの二次または補助治療剤をさらに含む、(156)に記載の組成物。

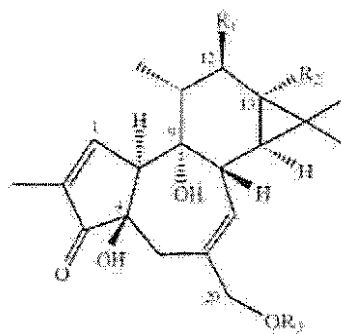
(161) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、レボドパ、カルビドパ、ピリドキシン、セレイリン、ラサギリン、トルカポン、ドーパミンアゴニスト、MAO-B阻害剤、アマンチジン、または抗コリン作用薬である、(160)に記載の組成物。

(162) 前記パーキンソン病の1つ以上の症状は、安静時振戦、硬直、動作緩慢、強直、発語障害、認知障害、認知症、気分障害、傾眠、不眠症、または姿勢動揺である、(156)に記載の組成物。

10

(163) 哺乳動物対象における前立腺肥大の症状のうちの1つ以上を治療または予防するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

【化86】

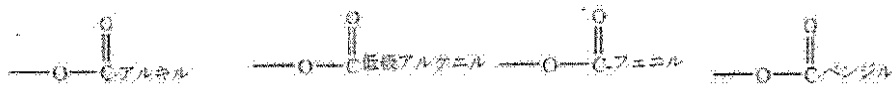


20

式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

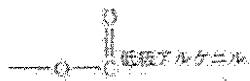
【化87】



30

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

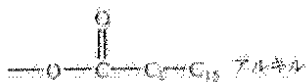
【化88】



およびその置換誘導体である、前記方法。

(164) R_1 または R_2 は

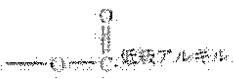
【化89】



40

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化90】



であり、 R_3 は水素である、(163)に記載の方法。

(165) 前記ホルボールエステルは、ホルボール13-ブチレート、ホルボール12-デカノエート、ホルボール13-デカノエート、ホルボール12, 13-ジアセテート、ホ

50

ルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(163)に記載の方法。

10

(166) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(163)に記載の方法。

(167) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、前立腺肥大の症状のうちの 1 つ以上の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(163)に記載の方法。

(168) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(167)に記載の方法。

20

(169) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、または α 遮断剤である、(167)に記載の方法。

(170) 式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせで、前記対象における前立腺肥大疾患の症状の治療または予防のための外科的介入をさらに含む、(163)に記載の方法。

(171) 前記外科的介入は、経尿道的前立腺切除術、経尿道的前立腺切開術、レーザー手術、または前立腺切除術である、(170)に記載の方法。

(172) 前記有効量は、1日につき約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $1500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(163)に記載の方法。

30

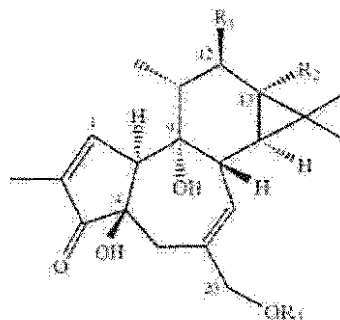
(173) 前記有効量は、1日につき約 $125 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(163)に記載の方法。

(174) 前記前立腺肥大の 1 つ以上の症状は、排尿終了時の尿滴下、尿閉、不完全な排尿、失禁、頻尿、排尿痛、血尿、排尿減速もしくは遅延、尿流の停止および開始、排尿時の力み、尿流の低下、または強力かつ突然の尿意切迫感である、(163)に記載の方法。

(175) 哺乳動物対象における前立腺肥大の 1 つ以上の症状の予防または治療のための組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

【化 91】

40

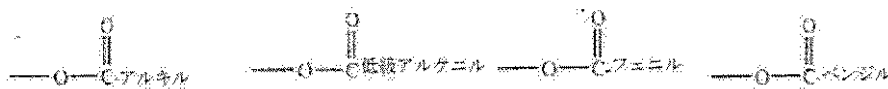


式 I

50

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 9 2】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 9 3】

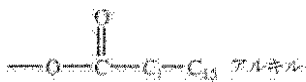


10

およびその置換誘導体である、前記組成物。

(176) R_1 または R_2 は

【化 9 4】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 9 5】



20

であり、 R_3 は水素である、(175)に記載の組成物。

(177) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(175)に記載の組成物。

30

(178) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(175)に記載の組成物。

(179) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、前立腺肥大の症状の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(175)に記載の組成物。

40

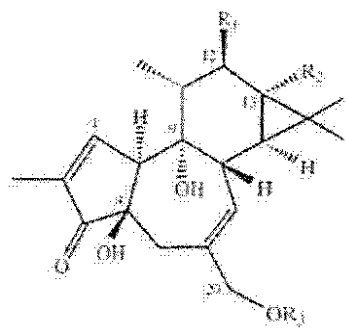
(180) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、フィナステリド、デュタステリド、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、または α 遮断剤である、(179)に記載の組成物。

(181) 前記前立腺肥大の 1 つ以上の症状は、排尿終了時の尿滴下、尿閉、不完全な排尿、失禁、頻尿、排尿痛、血尿、排尿減速または遅延、尿流の停止および開始、排尿時の力み、尿流の低下、または強力かつ突然の尿意切迫感である、(179)に記載の組成物。

(182) 哺乳動物対象におけるリウマチ性関節炎の症状のうちの 1 つ以上を治療または予防するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多

50

形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、
【化 9 6】

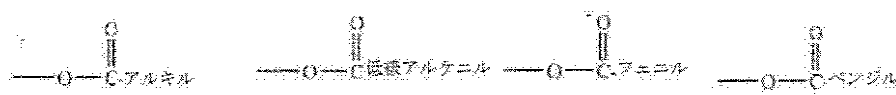


10

式 I

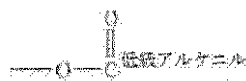
式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 9 7】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 9 8】

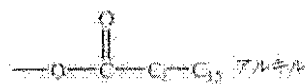


20

およびその置換誘導体である、前記方法。

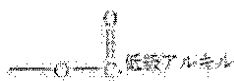
(183) R_1 または R_2 は

【化 9 9】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 0 0】



30

であり、 R_3 は水素である、(182)に記載の方法。

(184) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(182)に記載の方法。

40

(185) 前記ホルボールエステルは、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(182)に記載の方法。

50

(186) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、リウマチ性関節炎の症状の 1 つ以上の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(182)に記載の方法。

(187) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(186)に記載の方法。

(188) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、アナキンラ、アバタセプト、リツキシマブ、またはトシリズマブである、(187)に記載の方法。

10

(189) 前記リウマチ性関節炎の 1 つ以上の症状は、関節痛、朝硬直、腕の皮下組織の堅い瘤、疲労、活力の喪失、食欲不振、微熱、または筋肉および関節の痛みである、(182)に記載の方法。

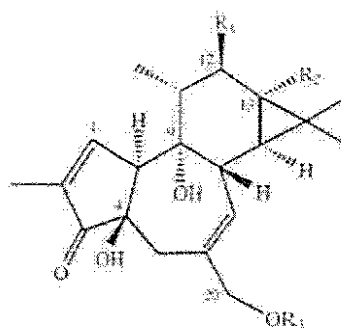
(190) 前記有効量は、1 日につき約 10 μ g ~ 約 1500 μ g の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(182)に記載の方法。

(191) 前記有効量は、1 日につき約 125 μ g ~ 約 500 μ g の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(182)に記載の方法。

(192) 哺乳動物対象におけるリウマチ性関節炎の 1 つ以上の症状の予防または治療のための組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

20

【化 101】

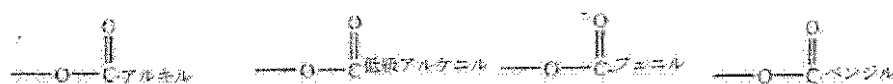


30

式 I

式中、R₁ および R₂ は、水素、

【化 102】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃ は、水素、

40

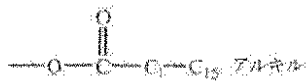
【化 103】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(193) R₁ または R₂ は

【化 1 0 4】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 0 5】



10

であり、 R_3 は水素である、(192)に記載の組成物。

(194) 前記ホルボールエステルは、ホルボール 13-ブチレート、ホルボール 12-デカノエート、ホルボール 13-デカノエート、ホルボール 12, 13-ジアセテート、ホルボール 13, 20-ジアセテート、ホルボール 12, 13-ジベンゾエート、ホルボール 12, 13-ジブチレート、ホルボール 12, 13-ジデカノエート、ホルボール 12, 13-ジヘキサノエート、ホルボール 12, 13-ジプロピオネート、ホルボール 12-ミリステート、ホルボール 13-ミリステート、ホルボール 12, 13, 20-トリアセテート、12-デオキシホルボール 13-アングレート、12-デオキシホルボール 13-アングレート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート、12-デオキシホルボール 13-イソブチレート-20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート、12-デオキシホルボール 13-フェニルアセテート 20-アセテート、12-デオキシホルボール 13-テトラデカノエート、ホルボール 12-チグリエート 13-デカノエート、12-デオキシホルボール 13-アセテート、ホルボール 12-アセテート、またはホルボール 13-アセテートである、(192)に記載の組成物。

20

(195) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(192)に記載の組成物。

(196) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、リウマチ性関節炎の症状の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(192)に記載の組成物。

30

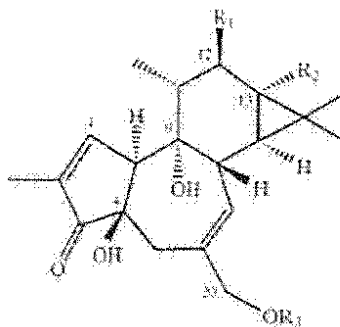
(197) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、TNF- α 阻害剤、アナキンラ、アバタセプト、アダリムマブ、アザチオプリン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、シクロスポリン、D-ペニシラミン、エタネルセプト、ゴリムマブ、金塩、インフリキシマブ、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、スルファサラジン、リツキシマブ、またはトシリズマブである、(196)に記載の組成物。

(198) 前記リウマチ性関節炎の 1 つ以上の症状は、関節痛、朝硬直、腕の皮下組織の堅い瘤、疲労、活力の喪失、食欲不振、微熱、または筋肉および関節の痛みである、(192)に記載の組成物。

(199) 哺乳動物対象における重症筋無力症の症状の 1 つ以上を治療または予防する方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

40

【化 1 0 6】

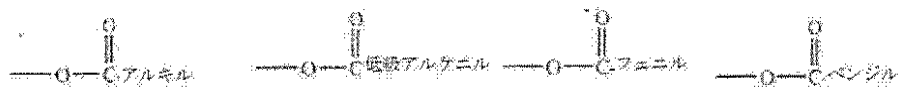


10

式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 1 0 7】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 1 0 8】



20

およびその置換誘導体である、前記方法。

(200) R_1 または R_2 は

【化 1 0 9】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 1 0】



30

であり、 R_3 は水素である、(199)に記載の方法。

(201) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(199)に記載の方法。

(202) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、重症筋無力症の症状の 1 つ以上の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤を投与することをさらに含む、(199)に記載の方法。

(203) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時に、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(202)に記載の方法。

40

(204) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、または免疫抑制剤である、(202)に記載の方法。

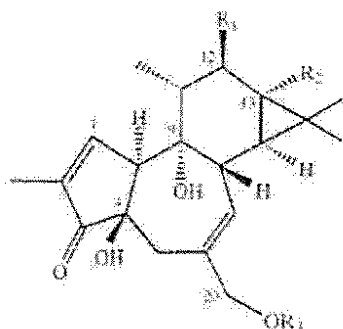
(205) 前記重症筋無力症の 1 つ以上の症状は、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害である、(199)に記載の方法。

(206) 前記有効量は、1日につき約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $1500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(199)に記載の方法。(207) 前記有効量は、1日につき約 $125 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(199)に記載の方法。

50

(208) 哺乳動物対象における重症筋無力症の1つ以上の症状の予防または治療のための組成物であって、式Iのホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

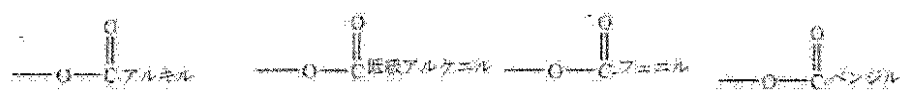
【化 1 1 1】



式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 1 1 2】



およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、R₃は、水素、

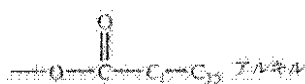
【化 1 1 3】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(209) R_1 または R_2 は

【化 1 1 4】



であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 1 5】



であり、 R_3 は水素である、(208)に記載の組成物。

(210) 前記ホルボールエステルは、12- O -テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(208)に記載の組成物。

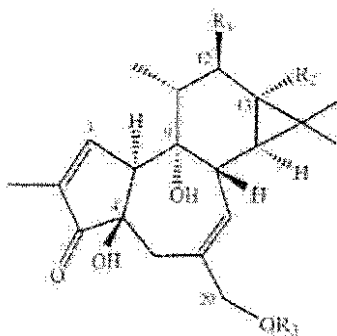
(211) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、重症筋無力症の症状の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(208)に記載の組成物。

(212) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、抗コリンエステラーゼ、コルチコステロイド、または免疫抑止剤である、(211)に記載の組成物。

(213) 前記重症筋無力症の1つ以上の症状は、眼瞼下垂症、複視、発語障害、易疲労性、筋力低下、嚥下障害、または構音障害である、(208)に記載の組成物。

(214) 哺乳動物対象における腎疾患の症状を治療または予防するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグ

(223) 哺乳動物対象における腎疾患の予防または治療のための組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、
【化 1 2 1】

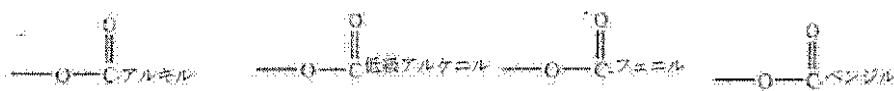


10

式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

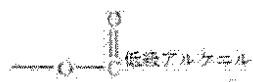
【化 1 2 2】



20

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

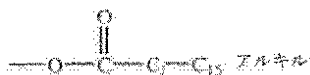
【化 1 2 3】



およびその置換誘導体である、前記組成物。

(224) R_1 または R_2 は

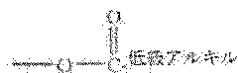
【化 1 2 4】



30

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 2 5】



であり、 R_3 は水素である、(223)に記載の組成物。

(225) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(223)に記載の組成物。

(226) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、腎疾患の症状の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤をさらに含む、(223)に記載の組成物。

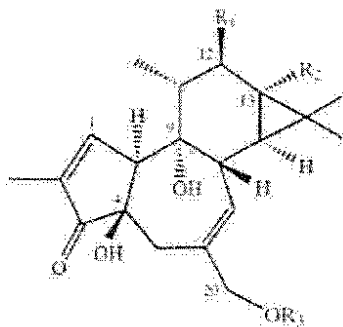
40

(227) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンである、(226)に記載の組成物。

(228) 前記腎疾患の症状は、尿失禁、尿排泄の増加、尿毒症、または乏尿症である、(223)に記載の組成物。

(229) 哺乳動物対象における尿失禁を治療または予防するための方法であって、前記対象に、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含み、

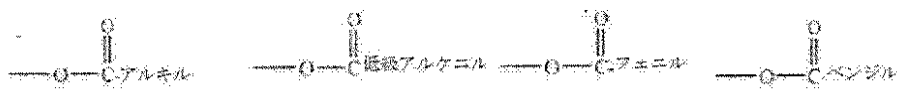
【化 1 2 6】



式 I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 1 2 7】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

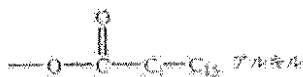
【化 1 2 8】



およびその置換誘導体である、方法。

(230) R_1 または R_2 は

【化 1 2 9】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 3 0】

であり、 R_3 は水素である、(229)に記載の方法。

(231) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホボール-13-アセテートである、(229)に記載の方法。

(232) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤または協調的治療レジメンにおいて、尿失禁の症状の治療または予防に有効な少なくとも 1 つの二次または補助治療剤を投与することをさらに含む、(229)に記載の方法。

(233) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、協調的投与プロトコルで、前記対象への前記ホルボールエステルの投与と同時、その前、またはその後に、前記対象に投与される、(232)に記載の方法。

(234) 前記少なくとも 1 つの二次または補助治療剤は、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンである、(232)に記載の方法。

(235) 前記有効量は、1日につき約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $1500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(229)に記載の方法。(236) 前記有効量は、1日につき約 $125 \mu\text{g}$ ~ 約 $500 \mu\text{g}$ の前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物を含む、(229)に記載の方法。

(237) 哺乳動物対象における尿失禁の予防または治療のための組成物であって、式 I のホルボールエステルもしくは誘導体化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、エナンチオマー、溶媒和物、水和物、多形体、もしくはプロドラッグの有効量を含み、

10

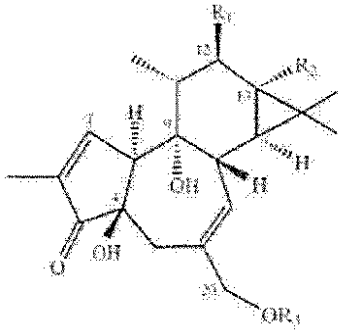
20

30

40

50

【化 1 3 1】

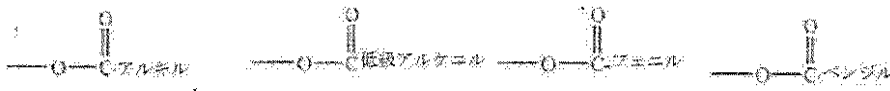


10

式I

式中、 R_1 および R_2 は、水素、

【化 1 3 2】

およびそれらの置換誘導体からなる群から選択され、 R_3 は、水素、

【化 1 3 3】

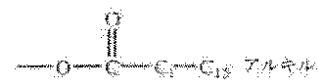


20

およびその置換誘導体である、前記組成物。

(238) R_1 または R_2 は

【化 1 3 4】

であり、残りの R_1 または R_2 は

【化 1 3 5】



30

であり、 R_3 は水素である、(237)に記載の組成物。

(239) 前記ホルボールエステルは、12-オ-テトラデカノイルホルボール-13-アセテートである、(237)に記載の組成物。

(240) 前記式 I のホルボールエステルまたは誘導体化合物との組み合わせ製剤で、尿失禁の治療または予防に有効な少なくとも1つの二次または補助治療剤をさらに含む、(237)に記載の組成物。

(241) 前記少なくとも1つの二次または補助治療剤は、抗コリン作用薬、局所エストロゲン、イミプラミン、またはデュロキセチンである、(240)に記載の組成物。

40

【0 3 8 9】

参考文献

Abrahm J. L., Gerson S. L., Hoxie J. A., Tannenbaum s. h., Cassileth p. A., Cooper R. A. Differential effects of phorbol esters on normal myeloid precursors and leukemic cells. Cancer Res. 46, 3711-3716 (1986).

Altuwaijri S, Lin H K, Chuang K H, Lin W J, Yeh S, Hanchett L A, Rahman M M, Kang H Y, Tsai M Y, Zhang Y, Yang L, and Chang C. Interruption of nuclear factor kappaB signaling by the androgen receptor facilitates 12-0-tetradecanoylphorbolacetate-induced apoptosis in androgen-sensitive prostate cancer LNCaP cells. Cancer

50

- Res 2003; 63: 7106-12.
- Ando I., Crawford D. H. et al. Phorbol ester-induced expression and function of the interleukin 2 receptor in human B lymphocytes. *Eur J Immunol.* 15(4), 341-4 (1985).
- Aye M. T., Dunne J.V. Opposing effects of 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate on human myeloid and lymphoid cell proliferation. *J Cell Physiol.* 114(2), 209-14 (1983).
- Bauer I., Al Sarraj J. et al. Interleukin-I beta and tetradecanoylphorbol acetate-induced biosynthesis of tumor necrosis factor alpha in human hepatoma cells involved the transcription factors ATF2 and c-Jun and stress-activated protein kinases. *J Cell Biochem.* 100(1), 242-255 (Epub ahead of print), (2006). 10
- Beaupre D M and Kurzrock R. RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1071-9.
- Becker Y. The changes in the T helper I (TH1) and T helper (TH2) cytokine balance during HIV infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by TH2 cytokine inhibitors and immune response modifiers - a review and hypothesis. *Virus Genes* 28(1). 5-18 (2004).
- Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke.* 1986; 17: 472-476. 20
- Beetz A., Messer G. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int j Radiat Biol* 72(1), 33-43 (1997).
- Berenblum I. A re-evaluation of the concept of co-carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 11, 21-30 (1969).
- Blockland S. et al. Activation of latent HIV-1 expression by the potent anti-tumor promoter 12-dexyphorbol-13-phenylacetate. *Antiviral Res.* 59, 89-98 (2003).
- Blumberg PM., Protein kinase C as the receptor for the phorbol ester tumor promoters: sixth Rhoads memorial award lecture. Cancer Res. 1988 Jan 1;48(1):1-8.
- Boutwell R.K. Biochemical mechanism of tumor promotion, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis. Eds. Slaga, T.J., Sivak, A.J. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 49-58 (1978). 30
- Boutwell R.K. The function and mechanism of promoters of carcinogenesis. *CRC Crit. Rev. Toxicol* 2, 419-443 (1974).
- Brose N, Rosenmund C. Move over protein kinase C, you've got company: alternative effectors of diacylglycerol and phorbol esters. *JCell Sci*;115:4399-411 (2002).
- Cancer Chemother Pharmacol. Jun;57(6):789-95 (2006).
- Cheson B D, Cassileth P A, Head D R, Schiffer C A, Bennett J M, Bloomfield C D, Brunning R, Gale R P, Grever M R, Keating M J, and et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-9. 40
- Chun T.W., Siliciano R. F. et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 387 (8), 183-188 (1997).
- Clerici M., Sheare G. M. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today* 14(3), 107-110 (1993).
- Cui X X, Chang R L, Zheng X, Woodward D, Strair R, and Conney A H. A sensitive bioassay for measuring blood levels of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients: preliminary pharmacokinetic studies. *Oncol Res* 2002; 13: 169-74.
- Deegan M. J., Maeda k. Differentiation of chronic lymphocytic leukemia cells after 50

- er in vitro treatment with Epstein-Barr virus or phorbol ester. Immunologic and morphologic studies. *Am J Dermatol.* 17(4), 335-47 (1984).
- Epperly MW, Gretton JE, Sikora CA, et al. Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage. *Radiat Res.* 2003;160:568-578.
- Epperly MW, Gretton JA, DeFilippi SJ, et al. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD2-PL) gene therapy. *Radiat Res.* 2001;155:2-14.
- Falcioni F., Rautmann A. et al. Influence of TPA (12-O-tetradodecanoyl-phorbol-13-acetate) on human B lymphocyte function. *Clin Exp Immunol.* 62(3), 163-2 (1985). 10
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C, et al. (1991). "The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54 (12): 1044-1054.
- Forbes I. J., Zalewski P. D., Letarte M. Human B-lymphocyte maturation sequence revealed by TPA-induced differentiation of leukaemia cells. *Immunobiology* 163(1), 1-6 (1982).
- Fujisawa K., Nasu K. et al. Production of interleukin (IL)-6 and IL-8 by a chorio-carcinoma cell line, BeWo. *Placenta* 21(4), 354-60 (2000).
- Gunjan Goel, Harinder P. S. Makkar, George Francis, and Klaus Becker. Phorbol Esters: Structure, Biological Activity, and Toxicity in Animals. *International Journal of Toxicology*, 26:279-288, 2007. Gogusev J., Barbey S., Nezelof C. Regulation of TNF-alpha and IL-1 gene expression during TPA-induced differentiation of "Malignant histiocytosis" DEL cell line t(5:6) (q35:P21). *Anticancer Res.* 16(1), 45-60 (1996). 20
- Granger CV, Devis LS, Peters MC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:14-17.
- Gulakowski R. J., McMahon J. B., Bukheit Jr., et al. Antireplicative and anticytopathic activities of prostratin, a non-tumor-promoting phorbol ester against human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Research* 33, 87-97 (1997). 30
- Hamburger, A. W., and Salmon, S. E. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science (Wash. DC)*, 797: 461-463, 1977.
- Han Z T, Zhu X X, Yang R Y, Sun J Z, Tian G F, Liu X J, Cao G S, Newmark H L, Conney A H, and Chang R L. Effect of intravenous infusions of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 5357-61.
- Han Z. T., Tong Y. K., He L. M., Zhang Y., Sun J. Z., Wang T. Y., Zhang H., Cui Y. L., Newmark H. L., Conney A. H., Chang R. L. 12-O-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) -induced increase in depressed white blood cell counts in patients treated with cytotoxic cancer chemotherapeutic drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 5363-5365 (1998). 40
- Han Z.T., Zhu X. X., Yang R. Y., Sun J. Z., Tian G. F., Liu X. J., Cao G. S., Newmark H. L., Conney A. H., and Chang R. L. Effect of intravenous infusion of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 5357-5361 (1998).
- Harada S. et al.: Tumor Promoter, TPA, Enhances Replication of HTLV-III/LAV. *Virology* 154, 249-258 (1986). 50

- Harrigan, P.R., Whaley, M., Montaner, J.S.G. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 13, F59-F62 (1999).
- Hecker E. In *handbuch der allgemeinen pathologie*, ed. Grundmann, E. (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Vol. IV 16, 651-676 (1975).
- Hecker E. Structure -activity relationships in diterpene esters irritant and co-carcinogenic to mouse skin, in *mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis*. Eds. Slaga, T. J., Sevak, A. j. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 11-49 (1978).
- Hofmann J. The potential for isoenzyme-selective modulation of protein kinase C. *FASEB J.* 11, 649-669 (1997). 10
- Huberman E., Callahan M. F. Induction of terminal differentiation in human promyelocytic leukemia cells by tumor-promoting agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76, 1293-1297 (1979).
- Hunter T. Signaling 2000 and beyond. *Cell* 100, 113-117 (2000).
- Jordan C T. Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia* 2002; 16: 559-62.
- Kassel O, Sancono A, Kratzschmar J, Kreft B, Stassen M, and Cato A C. Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1. *Embo J* 2001; 20: 7108-16.
- Kawakami A., Eguchi K. et al. Inhibitory effects of interleukin-10 on synovial cells of rheumatoid arthritis. *Immunology* 81(2), 252-9 (1997). 20
- Kazanietz M.G. Eyes Wide Shut: protein kinase C isoenzymes are not the only receptors for the phorbol ester tumor promoters. *Mol. Carcinog.* 28, 5-12 (2000).
- Keoeffler H. P., Bar-Eli M., Territo M. C. Phorbol ester effect on differentiation of human myeloid leukemia cells lines blocked at different stages of maturation. *Cancer Res.* 41, 919-926 (1981).
- Kim S C, Hahn J S, Min Y H, Yoo N C, Ko Y W, and Lee W J. Constitutive activation of extracellular signal-regulated kinase in human acute leukemias: combined role of activation of MEK, hyperexpression of extracellular signal-regulated kinase, and downregulation of a phosphatase, PAC1. *Blood* 1999; 93: 3893-9. 30
- Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Jinai I, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Oh H, Motoji T, Omoto E, Saito H, Ohno R, and Ueda R. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 93: 3074-80.
- Kobayashi M., Okada N. et al. Intracellular interleukin-1 alpha production in human gingival fibroblasts is differentially regulated by various cytokines. *J Dent Res.* 78(4), 840-9 (1999).
- Koeffler H. P. Phorbol diester-induced macrophage differentiation of leukemic blasts from patients with human myelogenous leukemia. *J. Clin. Invest.* 66, 1101-1108 (1980). 40
- Kulkosky J., Merantz R. J. et al. Prostratin: activation of latent HIV-1 expression suggested a potential inductive adjuvant therapy for HAART. *Blood* 98 (10), 3006-3015 (2001).
- Kudo M., Aoyama A., Ichimori S. and Fukunaga N. An animal model of cerebral infarction: homologous blood clot emboli in rats. *Stroke* 13: 505-508 (1982)
- Lebien T. W., Bollum F. J. et al. Phorbol ester-induced differentiation of a non-T, non-B leukemia cell line: model for human lymphoid progenitor cell development. *J Immunol.* 128(3), 1316-20 (1982).
- Lehrman G., Hogue I. B., Palme S. et al. Depletion of Latent HIV-V infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 366 (9485), 523-524 (2005). 50

- Lotem J., Sachs L. Regulation of normal differentiation in mouse and human myeloid leukemia cells by phorbol esters and the mechanism of tumor promotion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76 5158-5162 (1979).
- MD Iqbal Hossain Chowdhury et al. The Phorbol Ester TPA Strongly Inhibits HIV-1 Induced Syncytia Formation but Enhances Virus Production: possible involvement of protein kinase C pathway. *Virology* 176, 126-132, (1990).
- Marty, Ingrid et al., Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition. *J Clin Invest.* 2001 March 1; 107(5): 631-640. Meinhardt G, Roth J, and Totos G. Protein kinase C activation modulates pro- and anti-apoptotic signaling pathways. *Eur J Cell Biol* 2000; 79: 824-33. 10
- Meinhardt G., Roth J., Hass R. Activation of protein kinase C relays distinct signaling pathways in the same cell type: differentiation and caspase-mediated apoptosis. *Cell Death Differ.* 7, 795-803 (2000).
- Milella M, Kornblau S M, Estrov Z, Carter B Z, Lapillonne H, Harris D, Konopleva M, Zhao S, Estey E, and Andreeff M. Therapeutic targeting of the MEK/MAPK signal transduction module in acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2001; 108: 851-9.
- Mochty-Rosen D., Kauvar L. M. Modulating protein kinase C signal transduction. *Adv. Pharmacol.* 44, 91-145 (1998).
- Morgan M A, Dolp O, and Reuter C W. Cell-cycle-dependent activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK-1/2) in myeloid leukemia cell lines and induction of growth inhibition and apoptosis by inhibitors of RAS signaling. *Blood* 2001; 97: 1823-34. 20
- Nagasawa K., Chechlik B. E. et al. Modulation of human T-cell differentiation markers by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Thymus.* 3(4-5), 307-18, (1981).
- Nakao Y., Matsuda S. et al. Paradoxical anti-leukemic effects of plant-derived tumor promoters on a human thymic lymphoblast cell line. *Int J Cancer* 30(6), 687-95 (1982).
- Nakao Y., Matsuda S. et al. Phorbol ester-induced differentiation of human T-lymphoblastic cell line HPB-ALL. *Cancer Res.* 42(9), 33843-50 (1982).
- Newton A.C. Protein kinase C: structure, function and regulation. *J. Biol. Chem.* 270, 28495-28499 (1995). 30
- Niederman T. M. J., Ratner L. et al. Human Immunodeficiency Virus Type I Nef Protein Inhibits NF-KB Induction in Human T Cells. *J. Virology* 66 (10), 6313-6219 (1992).
- Norwell P., Shankey T. V. et al. Proliferation, differentiation and cytogenetics of chronic leukemic B lymphocytes cultured with mitomycin-treated normal cells. *Blood* 57(3), 444-51 (1981).
- O'Banion M. K., Miller J. C. et al. Interleukin-1 beta induces prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase-2) in primary murine astrocyte cultures. *J Neurochem* 66(6), 2532-40 (1996). 40
- Okamura J., Geffand E. W., Letarte M. Heterogeneity of the response of chronic lymphocytic leukemia cells to phorbol ester. *Blood* 60(5), 1082-8 (1982).
- Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 338:853-860 (1998).
- Palombella V J, Rando O J, Goldberg A L, and Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B1 precursor protein and the activation of NF-kappa B. *Cell* 1994; 78: 773-85.
- Persaud D., Theodore P., Siliciano R. F. et al. A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T lymphocytes in infected children. *J. Clin. Invest.* 115 (7 50

-), 995-1003 (2000).
- Platanias L C. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. *Blood* 2003; 101: 4667-79.
- Polliack A., Leizerowitz R., Korkesh A., Gurfel D., Gamliel H., Galili U. Exposure to TPA in vitro as an aid in the classification of blasts in human myelogenous and lymphoid leukemias. *Am. J. Hematol.* 13, 199-211 (1982).
- Redondo P., Garci-Foncillas J. et al. Differential modulation of IL-8 and TNF- α expression in human keratinocytes by buffomedit chlorhydrate and pentoxifylline. *Exp. Dermatol.* 6(4), 186-94 (1997).
- Rosloniec EF, Cremer M, Kang A, Myers LK. Collagen-induced arthritis. In: Coligan JE, KruisbeekAM, MarguliesDH, ShevachEM, StroberW, editors. *Current protocols in immunology*. New York: John Wiley & Sons; 2001. p. 15.5.1.
- Rovera G., Santoli D., Damsky C. Human promyelocytic cells in culture differentiate into macrophage-like cells treated with a phorbol diester. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 7, 2779-2783 (1979).
- Rullas J., Alcamí J. et al. Receptors in peripheral blood lymphocytes. *Antivir. Ther.* 9 (4). 545-554 (2004).
- Rwigema JC, Beck B, Wang W, Doemling A, Epperly MW, Shields D, Goff JP, Franicola D, Dixon T, Frantz MC, Wipf P, Tyurina Y, Kagan VE, Wang H, Greenberger JS. Two strategies for the development of mitochondrion-targeted small molecule radiation damage mitigators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 1;80(3):860-8. Epub 2011 Apr 13. Sahar El-Mekkawy et al. Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium*. *Phytochemistry* 53, 457-464 (2000).
- Schaar D, Goodell L, Aisner J, Cui XX, Han ZT, Chang R, Martin J, Grospe S, Dudek L, Riley J, Manago J, Lin Y, Rubin EH, Conney A, Strair RK. A phase I clinical trial of 12- O-tetradecanoylphorbol-13-acetate for patients with relapsed/refractory malignancies.
- Scheinman R I, Cogswell P C, Lofquist A K, and Baldwin A S, Jr. Role of Transcriptional Activation of IkappaB α in Mediation of Immunosuppression by Glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 283-286.
- Shkolnick T., Schlossman S. F., Griffin J. D. Acute undifferentiated leukemia: induction of partial differentiation by phorbol ester. *Leuk. Res.* 9, 11-17 (1985).
- Shwarz M. et al. High-level IL-10 production by monoclonal antibody-stimulated human T cells. *Immunology* 86, 364-371 (1995).
- Siliciano J. D., Siliciano R. F. et al. Longterm follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells. *Nature Med.* 9(6) 727-728 (2003).
- Staber P B, Linkesch W, Zauner D, Beham-Schmid C, Guelly C, Schauer S, Sill H, and Hoefler G. Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia. *Oncogene* 2004; 23: 894-904.
- Steube K. G., Meyer C., Drexler H. G. Constitutive excretion of hematopoietic cytokines by human carcinoma cell lines and its up-regulation by interleukin-1 and phorbol ester. *Oncol. Rep.* 6(20), 427-32 (1999).
- Strair R K, Schaar D, Goodell L, Aisner J, Chin K V, Eid J, Senzon R, Cui X X, Han Z T, Knox B, Rabson A B, Chang R, and Conney A. Administration of a phorbol ester to patients with hematological malignancies: preliminary results from a phase I clinical trial of 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2512-8
- Sumitomo M, Shen R, Goldberg J S, Dai J, Navarro D, and Nanus D M. Neutral endop

eptidase promotes phorbol ester-induced apoptosis in prostate cancer cells by inhibiting neuropeptide-induced protein kinase C delta degradation. *Cancer Res* 2000; 60: 6590-6.

Totterman T. H., Nilsson K., Sundstrom C. Phorbol ester-induced differentiation of chronic lymphocytic leukaemia cells. *Nature* 288(5787), 176-8 (1980)

Towatari M, Iida H, Tanimoto M, Iwata H, Hamaguchi M, and Saito H. Constitutive activation of mitogen-activated protein kinase pathway in acute leukemia cells. *Leukemia* 1997; 11: 479-84.

Van Duuren, B.L. Tumor-promoting agents in two-stage carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 11, 31-68 (1969).

Williams S. W. et al. Prostratin Antagonize HIV Latency by Activating NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 279, 42008-42017 (2004).

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Saito H, Ueda R, Ohno R, and Naoe T. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 2001; 97: 2434-9.

YIP, Y.K. et al. Stimulation of human gamma interferon production by diterpene esters. *Infection and Immunity* 34(1) 131-139 (1981).

Zhao J., Sharma Y., Agarwal R. Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes and cyclooxygenase2 and interleukin-1 alpha expression in SENCAR mouse epidermis: implications in the prevention of stage 1 tumor promotion. *Mol Carcinog.* 26(4), 321-33 (1999).

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/60	(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
		A 6 1 K 31/60	

(31)優先権主張番号 61/588,162

(32)優先日 平成24年1月18日(2012.1.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100182992

弁理士 江島 孝毅

(72)発明者 ハン, ツェン, タオ

アメリカ合衆国 9 7 4 0 1 オレゴン州, ユージーン, フェリー ストリート - ナンバー 6
0 3 1 0 5 0

(72)発明者 チェン, フンフフォン

台湾 1 0 4 7 1, タイペイ, デルーフェイ ストリート, ナンバー 6 5

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2010-516813 (JP, A)

米国特許出願公開第2011/0034425 (US, A1)

米国特許第06063814 (US, A)

International Journal of Oncology, [online], 2012年 1月, [平成28年7月21日検索], インターネット, <<http://www.ingentaconnect.com/content/sp/ijo/2012/00000041/00000006/art00043#expand/collapse>>

International Journal of Oncology, 2008年, Vol.32, pp.257-264

Cancer Therapy, 2006年, Vol.12(11), pp.3444-3451

Methods in Enzymology, 2008年, Vol.446, pp.123-139

Phytomedicine, 2010年, Vol.17, pp.1127-1132

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 2 2

A 6 1 K 3 1 / 2 1 6

A 6 1 K 3 1 / 2 3

A 6 1 K 3 1 / 2 3 5

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3

A 6 1 K 3 1 / 6 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 3 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)