

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6509112号  
(P6509112)

(45) 発行日 令和1年5月8日 (2019. 5. 8)

(24) 登録日 平成31年4月12日 (2019. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/385 (2006. 01)

A 6 1 K 31/385

A 6 1 K 31/198 (2006. 01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/185 (2006. 01)

A 6 1 K 31/185

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 3/00 (2006. 01)

A 6 1 P 3/00

請求項の数 17 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-520652 (P2015-520652)  
 (86) (22) 出願日 平成25年7月2日 (2013. 7. 2)  
 (65) 公表番号 特表2015-523364 (P2015-523364A)  
 (43) 公表日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/049087  
 (87) 国際公開番号 W02014/008273  
 (87) 国際公開日 平成26年1月9日 (2014. 1. 9)  
 審査請求日 平成28年7月1日 (2016. 7. 1)  
 (31) 優先権主張番号 61/667, 719  
 (32) 優先日 平成24年7月3日 (2012. 7. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/691, 787  
 (32) 優先日 平成24年8月21日 (2012. 8. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515002517  
 ブラブダ, ジェイ  
 アメリカ合衆国 33420 フロリダ州  
 , パルム ビーチ ガーデنز, ピー. オ  
 ー, ボックス 32632  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一  
 (74) 代理人 100111741  
 弁理士 田中 夏夫  
 (74) 代理人 100169971  
 弁理士 菊田 尚子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキシ関連状態の治療、診断および／またはその進行のモニタリングのための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量のチオ硫酸化合物を含有する組成物と、有効量の - リボ酸を含有する組成物と、有効量のN-アセチルシステインを含有する組成物を含む、ヒト対象者における敗血症関連状態治療のための3種の組成物の組み合わせ医薬組成物であって、敗血症関連状態が全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症、及び敗血症性ショックからなる群より選択される、上記組み合わせ医薬組成物。

【請求項 2】

チオ硫酸化合物がチオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸アンモニウム、チオ硫酸カルシウム、チオ硫酸カリウム、チオ硫酸銀、チオ硫酸コリン、金チオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸マグネシウム六水和物、またはチオ硫酸塩/次亜硫酸塩である、請求項1記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 3】

チオ硫酸化合物がチオ硫酸ナトリウムである、請求項2記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 4】

- リボ酸がR-ジヒドロリボ酸であり、 - リボ酸を含有する組成物が経口的に投与される、請求項1～3のいずれか1項記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 5】

チオ硫酸化合物を含有する組成物が非経口的に投与される、請求項1～4のいずれか1項記載の組み合わせ医薬組成物。

## 【請求項 6】

チオ硫酸化合物を含有する組成物が静脈内に投与される、請求項5記載の組み合わせ医薬組成物。

## 【請求項 7】

チオ硫酸化合物を含有する組成物、及びN-アセチルシステインを含有する組成物が非経口的に投与される、請求項1～6のいずれか一項記載の組み合わせ医薬組成物。

## 【請求項 8】

チオ硫酸化合物を含有する組成物及びN-アセチルシステインを含有する組成物が同時に投与される、請求項7記載の組み合わせ医薬組成物。

## 【請求項 9】

チオ硫酸化合物を含有する、ヒト対象者における敗血症関連状態治療用組成物であって、該組成物がN-アセチルシステイン及び -リポ酸と組み合わせて投与され、敗血症関連状態が全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症、及び敗血症性ショックからなる群より選択される、上記組成物。

## 【請求項 10】

組成物が、N-アセチルシステイン及び -リポ酸と同じ経路で投与される、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 11】

組成物が、N-アセチルシステイン及び -リポ酸と異なる経路で投与される、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 12】

チオ硫酸化合物及びN-アセチルシステインを含有する、ヒト対象者における敗血症関連状態治療用組成物であって、該組成物が -リポ酸を含有する異なる組成物と組み合わせて投与され、敗血症関連状態が全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症、及び敗血症性ショックからなる群より選択される、上記組成物。

## 【請求項 13】

チオ硫酸化合物及びN-アセチルシステインを含有する組成物が非経口的に投与される、請求項12記載の組成物。

## 【請求項 14】

チオ硫酸化合物及びN-アセチルシステインを含有する組成物が静脈内に投与される、請求項12記載の組成物。

## 【請求項 15】

-リポ酸が経口的に投与される、請求項9～14のいずれか一項記載の組成物。

## 【請求項 16】

チオ硫酸化合物、N-アセチルシステイン、及び -リポ酸を含有する、ヒト対象者における敗血症関連状態治療用組成物であって、敗血症関連状態が全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症、及び敗血症性ショックからなる群より選択される、上記組成物。

## 【請求項 17】

チオ硫酸化合物がチオ硫酸ナトリウムである、請求項9～16のいずれか一項記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、2012年7月3日に提出された米国仮出願第61/667,719号、2012年8月21日に提出された米国仮出願第61/691,787号、および2013年1月3日に提出された米国仮出願第61/748,698号に基づく優先権を主張するものであり、各出願の全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

## 【背景技術】

## 【0002】

オキシ関連状態は、過酸化水素( $H_2O_2$ )などの反応性中間体のレベル上昇、および/または罹患した対象者の体内グルタチオンのレベル低下によって特徴づけられる。オキシ関連状態は、代謝亢進関連状態、または、例えば細菌もしくはウイルス感染後に、免疫系の過剰活性化の結果として起こり得る状態を含むことができる。

## 【0003】

敗血症性ショックは、集中治療室での死亡の最も一般的な原因である代謝亢進関連状態の一例であり、多臓器不全を発症する人では死亡率が80%にまで上昇し得る。全体として、敗血症性ショックを発症する全患者の3分の1は、抗生物質および支持療法を受けたにもかかわらず、死亡する。敗血症関連状態を最初の1ヶ月間生きのびる患者でさえも、同様の年齢、性別および併存疾患を有する者に比べて、最初の1年間は2.7倍高い死亡率、次の3年間は2.3倍高い死亡率を有する(Storgaard et al. (2012) Scand. J. of Trauma, Resusc. and Emergency Med. 20(Suppl 2):P28)。

10

## 【0004】

酸化剤レベルの上昇および/またはグルタチオンレベルの低下は、オキシ関連状態の発症に関連していると考えられる。敗血症性ショックの場合には、これが過度の全身性代謝亢進反応の進行を介して起こると考えられる。オキシ関連状態、例えば敗血症性ショック、の治療を目的とした多数の治療努力は、これまで一様に成功を収めていない(Goldenger et al. (2011) Sci. Transl. Med., 3(88):88ps25)。したがって、オキシ関連状態を治療するための新しい方法が必要とされている。

20

## 【発明の概要】

## 【0005】

最近の驚くべき知見は、ある種の病的状態が、酸化剤、例えば過酸化水素( $H_2O_2$ )のレベル上昇、および/または罹患した個体の体内グルタチオンのレベル低下と関連しているという発見であった。これらの病的状態のいくつかは、免疫系の過剰活性化によって特徴づけられる代謝亢進関連状態を含む。

## 【0006】

したがって、本発明は、対象者におけるオキシ関連状態を診断し、治療し、またはその臨床的進行をモニタリングするための方法を提供する。一実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態を治療するための方法は、対象者のオキシ関連状態が治療されるように、有効量のオキシ保護剤(oxoprotective agent)を対象者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態でもある。特定の実施形態では、オキシ保護剤は反応性中間体捕捉剤またはグルタチオンレベル回復剤である。

30

## 【0007】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は活性硫黄化合物である。特定の実施形態では、活性硫黄化合物は、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウムまたは2,2'-ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウムではない。いくつかの実施形態では、活性硫黄化合物は、硫化物化合物、亜硫酸化合物、チオ硫酸化合物、亜チオン酸(thionite)化合物、チオン酸化合物、有機硫黄化合物、またはこれらの前駆体、水和物および混合物からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、活性硫黄化合物はチオ硫酸化合物である。さらなる実施形態では、チオ硫酸化合物はチオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸アンモニウム、チオ硫酸カルシウム、チオ硫酸カリウム、チオ硫酸銀、チオ硫酸コリン(choline thiosulfate)、金チオ硫酸ナトリウム、チオ硫酸マグネシウム六水和物、およびチオ硫酸塩/次亜硫酸塩である。具体的な実施形態では、活性硫黄化合物はチオ硫酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は - リポ酸との併用で投与される。具体的な実施形態では、 - リポ酸はR-ジヒドロリポ酸である。

40

## 【0008】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は非経口的に投与される。さらなる実施形態では、チオ硫酸ナトリウムなどのオキシ保護剤は静脈内投与される。いくつかの実施形態では、R-ジヒドロリポ酸は経口的に投与される。別の実施形態では、チオ硫酸ナトリウムな

50

どのオキシ保護剤とR-ジヒドロリボ酸は、同じ医薬組成物の一部として、非経口的に、例えば静脈内に、投与される。

【0009】

いくつかの実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態を診断し、治療し、および/またはその臨床的進行をモニタリングするための方法が提供される。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態、例えば敗血症関連状態である。いくつかの実施形態では、対象者における敗血症関連状態を治療する方法は、敗血症関連状態が治療されるように、有効量の第1のオキシ保護剤を対象者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、第1のオキシ保護剤はまた、第2のオキシ保護剤との併用で投与される。特定の  
10 実施形態では、第1のオキシ保護剤および/または第2のオキシ保護剤は、それぞれ活性硫黄化合物である。いくつかの実施形態では、前記の活性硫黄化合物は、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウムまたは2,2'-ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウムではない。

【0010】

いくつかの実施形態では、第1のオキシ保護剤および第2のオキシ保護剤は、それぞれ、硫化物化合物、亜硫酸化合物、チオ硫酸化合物、亜チオン酸化合物、チオン酸化合物、有機硫黄化合物、またはこれらの前駆体、水和物および混合物からなる群より独立して選択される、活性硫黄化合物である。さらなる実施形態では、第1のオキシ保護剤はチオ硫酸化合物であって、第2のオキシ保護剤は有機硫黄化合物である。具体的な実施形態では、  
20 第1のオキシ保護剤はチオ硫酸ナトリウムであって、第2のオキシ保護剤はN-アセチルシステインである。

【0011】

いくつかの実施形態では、第1のオキシ保護剤および第2のオキシ保護剤は、両方とも非経口的に投与される。さらなる実施形態では、第1のオキシ保護剤および第2のオキシ保護剤は、両方とも静脈内投与される。

【0012】

いくつかの実施形態では、第1のオキシ保護剤および第2のオキシ保護剤は、別々の医薬組成物の一部として投与される。別の実施形態では、第1のオキシ保護剤および第2のオキシ保護剤は、同じ医薬組成物の一部として投与される。いくつかの実施形態では、第1および第2のオキシ保護剤は、R-ジヒドロリボ酸との併用で投与される。一実施形態では、  
30 -リボ酸はR-ジヒドロリボ酸である。一実施形態では、-リボ酸は経口的に投与される。

【0013】

いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態である。一実施形態では、代謝亢進関連状態は敗血症関連状態である。さらなる実施形態では、敗血症関連状態は全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックである。

【0014】

いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態はウイルス感染症と関連している。具体的な実施形態では、ウイルス感染症はデング熱、デング出血熱またはデングショック症候群である。  
40

【0015】

いくつかの実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態を治療する方法は、対象者のオキシ関連状態が治療されるように、有効量のチオ硫酸ナトリウムを対象者に投与することを含む。さらなる実施形態では、チオ硫酸ナトリウムはR-ジヒドロリボ酸との併用で投与される。

【0016】

別の実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態を治療する方法は、対象者のオキシ関連状態が治療されるように、有効量のチオ硫酸ナトリウムをN-アセチルシステインおよびR-ジヒドロリボ酸との併用で対象者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、  
50 本発明はまた、オキシ関連状態を診断する方法を提供し、この方法は、オキシ関連状態に

罹患している疑いがある対象者の1つ以上の体液中のグルタチオンのレベルおよび/または過酸化水素のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態に罹患している対象者において測定されるグルタチオンのレベルは、健康な対象者におけるグルタチオンのレベルよりも低い。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態に罹患している対象者において測定される過酸化水素のレベルは、健康な対象者における過酸化水素のレベルよりも高い。

【0017】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、オキシ関連状態の治療をモニタリングする方法を提供し、この方法は、オキシ関連状態の治療を受けている対象者においてグルタチオンのレベルおよび/または過酸化水素のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、グルタチオンのレベルおよび/または過酸化水素のレベルの測定は、治療を施している間に少なくとも1回繰り返される。

10

【0018】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、対象者におけるオキシ関連状態の治療をモニタリングする方法を提供し、この方法は、対象者の血液中の1種以上のオキシ保護剤のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、オキシ保護剤はチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインまたはR-ジヒドロリポ酸である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】代謝亢進を介するオキシ関連状態の提案された発症機序を示す概略図である。

20

【図2】PEROXsay(商標)アッセイにより測定された、敗血症性ショックと診断された患者の血清中の過酸化物の量を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

薬剤

本発明は、対象者におけるオキシ関連状態を診断し、治療し、および/またはその臨床経過をモニタリングするための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態を治療する方法は、対象者のオキシ関連状態が治療されるように、有効量のオキシ保護剤を対象者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム(メスナ(mesna))または2,2'-ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウム(ジメスナ(dimesna))ではない。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態である。

30

【0021】

本明細書で使用する用語「オキシ保護剤」は、酸化から他の分子を保護する薬剤を指す。酸化は、1つの分子から酸化剤に1個以上の電子または水素を移すことを含む。いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は1つ以上の酸化剤と反応し、それによって、酸化剤が環境中に存在する分子と反応して該分子を酸化するのを防止する。いくつかの実施形態では、酸化剤は活性酸素種(ROS)および活性窒素種(RNS)である。具体的な実施形態では、酸化剤は過酸化水素( $H_2O_2$ )である。

【0022】

40

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は反応性中間体捕捉剤である。反応性中間体捕捉剤は、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態、に罹患している対象者の体内に存在する反応性中間体を捕捉する薬剤である。いくつかの実施形態では、反応性中間体捕捉剤は、環境中に存在する反応性中間体と反応し、それによって、反応性中間体を不活性化して、それらが他の分子と反応するのを防止する。特定の実施形態では、反応性中間体捕捉剤は、反応性中間体との反応の結果として酸化される。さらなる実施形態では、反応性中間体は活性酸素種(ROS)および/または活性窒素種(RNS)である。具体的な実施形態では、反応性中間体はROSであり、過酸化水素( $H_2O_2$ )である。

【0023】

本明細書で使用する用語「活性酸素種」(ROS)は、少なくとも1個の酸素原子を含む、内

50

因的に生成された反応性小分子を指す。同様に、用語「活性窒素種」(RNS)は、少なくとも1個の窒素原子を含む、内因的に生成された反応性小分子を指す。いくつかの実施形態では、ROSとして、限定するものではないが、過酸化水素( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、スーパーオキシド( $\text{O}_2^{\cdot -}$ )およびヒドロキシルラジカル( $\cdot\text{OH}$ )が挙げられる。いくつかの実施形態では、RNSとして、限定するものではないが、一酸化窒素( $\text{NO}^{\cdot}$ )、ペルオキシ亜硝酸( $\text{ONOO}^{\cdot}$ )、およびニトロソ過酸化炭酸( $\text{ONOOOCO}_2^{\cdot}$ )が挙げられる。

#### 【0024】

いくつかの実施形態では、反応性中間体は、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の1つ以上の体液中に存在する。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の1つ以上の体液中に存在する反応性中間体のレベルは、健康な対象者の1つ以上の体液中に存在する反応性中間体のレベルより高い。典型的な体液としては、限定するものではないが、尿、全血、血清、血漿、脳脊髄液、唾液またはリンパ液が挙げられる。他の実施形態では、反応性中間体は、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の呼気中に存在する。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の呼気中に存在する反応性中間体のレベルは、健康な対象者の呼気中に存在する反応性中間体のレベルより高い。

10

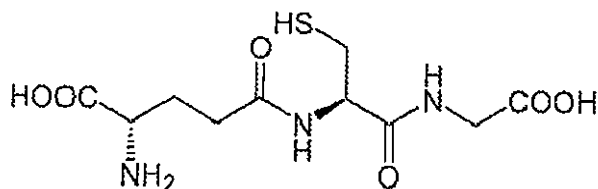
#### 【0025】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤はグルタチオンレベル回復剤である。グルタチオン(GSH, L- -グルタミル-L-システニルグリシン)は、動物細胞内に存在する、以下の構造を有するトリペプチド補因子である：

20

#### 【0026】

#### 【化1】



#### 【0027】

グルタチオンは、動物細胞内に約5mMの濃度で存在しており、チオール基の存在ゆえに還元剤として作用する。グルタチオンは電子供与体として機能し、細胞質タンパク質内のジスルフィド結合を還元してシステインにする。この過程で、グルタチオンは、L(-)-グルタチオンとも呼ばれる、その酸化型グルタチオンジスルフィド(GSSG)に変換される。

30

#### 【0028】

酸化された後、グルタチオンは、電子供与体としてNADPHを使用して、グルタチオンレダクターゼにより還元され、元の状態に戻ることができる。細胞内の酸化型グルタチオンに対する還元型グルタチオンの比率は、その細胞によって維持される酸化の程度の尺度である。したがって、いくつかの実施形態では、グルタチオンレベル回復剤は、酸化型グルタチオンの量に対して還元型グルタチオンの量を増加させるように作用する。いくつかの実施形態では、グルタチオンレベル回復剤は、活性酸素種(ROS)および活性窒素種(RNS)を中和することによって、酸化型グルタチオンの量に対して還元型グルタチオンの量を増加させる。

40

#### 【0029】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤はROSと反応する。いくつかの実施形態では、反応性中間体捕捉剤は、活性酸素種(ROS)との反応の結果として酸化される。特定の実施形態では、グルタチオンレベル回復剤は、活性酸素種(ROS)を中和することによって、酸化型グルタチオンの量に対して還元型グルタチオンの量を増加させる。具体的な実施形態では、活性酸素種は $\text{H}_2\text{O}_2$ である。

#### 【0030】

50

特定の好ましい実施形態では、オキシ保護剤を対象者に静脈内投与することが可能である。いくつかの実施形態では、静脈内投与されたオキシ保護剤は、対象者の血液中のROSおよびRNS、例えば $H_2O_2$ 、を中和することができる。オキシ保護剤の静脈内投与は、それが、例えば経口投与よりも、より迅速かつ効率的に対象者の血液にオキシ保護剤を送達するので好ましい。さらに、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者は、オキシ保護剤などの薬物を経口的に服用するには病気が重過ぎるか、意識がないことさえあり得る。

#### 【0031】

オキシ関連状態は、オキシ関連状態に罹患している対象者における反応性中間体、例えばROS、のレベル上昇、および/またはグルタチオンのレベル低下によって特徴づけられる状態である。一実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態でもある。

10

#### 【0032】

代謝亢進、または代謝亢進状態は、増加した代謝活性を特徴とする状態である。いくつかの実施形態では、代謝亢進は、免疫系のアップレギュレーションにより特徴づけられる病的状態を伴うことがある。特定の理論に縛られることを望まないが、代謝亢進は、細菌もしくはウイルスなどの病原体の存在によって、または感染に関係のない誘因によってスイッチオンされ得る、高度にアップレギュレートされた免疫機能を維持するためのエネルギーを提供すると考えられる。細胞の生体エネルギー反応がそれらの正常な基礎的状态の数倍へと急激に全体的に増加すると、有毒な代謝副産物の急増がその細胞に見られ、こうした副産物は蓄積と細胞死を避けるために中和されねばならない。活性酸素種である過酸化水素( $H_2O_2$ )は、タンパク質合成、DNAリサイクルおよびATP産生などの細胞プロセスが全身性炎症を伴う代謝亢進時にアップレギュレートされたとき、増加した量で生成される重大な代謝副産物である。

20

#### 【0033】

特定の理論に縛られることを望まないが、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態の発症は、病理学的過程( $H_2O_2$ が対象者の組織および血液中に蓄積して、微小血管機能障害および臓器不全をもたらす)の誘発に関与する決定的な初期変化としてのグルタチオンの枯渇によって開始されると考えられる。代謝亢進関連状態の提案される発症機序を、図1に示す。

#### 【0034】

30

細胞性 $H_2O_2$ の大部分は、セレン含有酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)によって中和されるが、この酵素は、 $H_2O_2$ の水への酵素的変換の間に還元体のドナーとしてグルタチオンを利用する。グルタチオンはこの反応で消費され、細胞内の $H_2O_2$ の蓄積を防止するために補充されねばならない。しかし、高 $H_2O_2$ 生成の時期には、グルタチオンの利用可能性はこの需要に追いつくのに不十分なことがあり、正味の $H_2O_2$ 蓄積およびグルタチオン枯渇につながり、結果としてあらゆる臓器に影響を及ぼし得る深刻な細胞機能障害をもたらす。

#### 【0035】

過剰の $H_2O_2$ は、実質細胞から毛細血管内皮を通して血液中に容易に拡散することができる。これは内皮の生成 $H_2O_2$ を増加させて、酸化的損傷および微小血管症性機能障害をもたらす。細胞性 $H_2O_2$ を中和できないことは、過剰の酸化剤負荷が血漿中に放出されて、血中 $H_2O_2$ レベルの上昇または全身性の酸化的ストレスをもたらすので、還元(抗酸化)能力の全身的な機能停止を示している。時間の経過につれて、血漿の還元能力は使い果たされて、血漿の酸化還元電位の深刻な破壊をもたらし、これは、研究が示しているように、不利な結果と強く関連している。

40

#### 【0036】

全身性の酸化的ストレスとの関連で、グルタミンのアナプレロシス(anapleurosis: 補充反応)は、細胞性の酸化的ストレスの伝搬に寄与する非代償性の細胞性酸化的損傷の遅発作用である。高い酸化的ストレス状態(すなわち、敗血症)では、ミトコンドリア内のチオラーゼの阻害のため酸化が損なわれる。このエネルギー源を奪われて、細胞はクレブ

50

ス回路を経るグルタミンの代謝(アナプレロシス)に切り替え、グルタミンから誘導されるグルタミン酸を、酸化的ストレスを軽減することができるグルタチオンの生合成に利用できなくさせる。これは、細胞死に至ることがある酸化的ストレスを悪化させるサイクルに寄与する。還元体の外部供給がなければ、細胞は生存することができない。

#### 【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤は活性硫黄化合物である。特定の実施形態では、用語「活性硫黄化合物」は、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム(メスナ)または2,2'-ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウム(ジメスナ)を除外する。本明細書で使用する用語「活性硫黄化合物」は、次の化学種を包含する：1)硫化物化合物、2)亜硫酸化合物、3)チオ硫酸化合物、4)チオン酸化合物、5)亜チオン酸化合物、6)硫化物化合物、亜硫酸化合物、チオ硫酸化合物、チオン酸化合物、および亜チオン酸化合物の有機、無機または有機金属前駆体、7)有機、無機または有機金属前駆体化合物、ならびに8)有機硫黄化合物。

10

#### 【 0 0 3 8 】

硫化物化合物は、形式的には水素および/または金属(複数可)および/または多原子陽イオン(複数可)に化学的に結合された2価の $S_n$ 部分( $S$  = 硫黄;  $n = 1, 2, 3$ など)を含む化合物である。硫化物化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：硫化水素、二硫化水素、四硫化水素、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム二水和物、硫化ナトリウム、硫化ナトリウム九水和物、硫化カリウム、硫化カルシウム、硫化鉄(II)、硫化ケイ素(IV)、硫化亜鉛、硫化ビスマス(III)、二硫化ナトリウム、二硫化マグネシウム、二硫化鉄(II)、四硫化ナトリウム、四硫化バリウム、五硫化カリウム、六硫化セシウム、硫化カリウム鉄(III)、硫化アンモニウム、二硫化アンモニウム、四硫化アンモニウムなど。

20

#### 【 0 0 3 9 】

亜硫酸化合物は、形式的には水素および/または金属(複数可)および/または多原子陽イオン(複数可)に化学的に結合された2価の亜硫酸部分( $SO_3$ )を含む化合物である。亜硫酸化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸アンモニウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸水素セシウムなど。

#### 【 0 0 4 0 】

チオ硫酸化合物は、形式的には水素および/または金属(複数可)および/または多原子陽イオン(複数可)に化学的に結合された2価のチオ硫酸部分( $S_2O_3$ )を含む化合物である。チオ硫酸化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：チオ硫酸ナトリウム( $Na_2S_2O_3$ )、チオ硫酸カリウム( $K_2S_2O_3$ )、チオ硫酸ナトリウム五水和物( $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ )、チオ硫酸マグネシウム( $MgS_2O_3$ )、チオ硫酸銀( $Ag_2S_2O_3$ )およびチオ硫酸アンモニウム( $(NH_4)_2S_2O_3$ )。

30

#### 【 0 0 4 1 】

チオン酸化合物は、形式的には水素および/または金属(複数可)および/または多原子陽イオン(複数可)に化学的に結合された2価の $S_nO_6$  ( $n > 1$ )部分を含む化合物である。チオン酸化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：二チオン酸カルシウム( $CaS_2O_6$ )、二チオン酸バリウム二水和物( $BaS_2O_6 \cdot 2H_2O$ )、三チオン酸ナトリウム、四チオン酸ナトリウムなど。

40

#### 【 0 0 4 2 】

亜チオン酸(thionite)化合物は、形式的には水素および/または金属(複数可)および/または多原子陽イオン(複数可)に化学的に結合された2価の $S_nO_{2n}$  ( $n = 1$ または2)部分を含む化合物である。亜チオン酸化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：スルホキシル酸亜鉛、亜ジチオン酸亜鉛、亜ジチオン酸ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム二水和物など。

#### 【 0 0 4 3 】

上記で定義された有機、無機または有機金属前駆体化合物は、哺乳動物の体内で化学変化および/または酵素作用および/または生体内変換によって硫化物化合物および/または

50



亜硫酸化合物および/またはチオ硫酸化合物および/または亜チオン酸化合物および/またはチオン酸化合物が生じ得る、ありとあらゆる化学種である。したがって、十硫化四リン(tetraphosphorus decasulfide) ( $P_4S_{10}$ )、チオケイ酸ナトリウム( $Na_2SiS_3$ )および元素状硫黄は、硫化物化合物の前駆体である；一方、メタ重亜硫酸ナトリウム( $Na_2S_2O_5$ )、亜硫酸ジエチルおよび硫酸ナトリウムは、亜硫酸化合物の前駆体である。

#### 【0044】

有機硫黄化合物の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、チオ尿素、チオソルビトール、システイン塩酸塩、シスチン、システイン、アセチルシステイン、グルタチオン、システアミン、メチオニン、チオグリセロール、チオグリコール酸およびチオ乳酸。

10

#### 【0045】

具体的な実施形態では、オキソ保護剤はチオ硫酸化合物である。さらなる実施形態では、チオ硫酸化合物はチオ硫酸ナトリウムである。したがって、好ましい実施形態では、本発明は、対象者におけるオキソ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療する方法であって、有効量のチオ硫酸ナトリウムを対象者に投与することを含む方法を提供する。さらなる実施形態では、チオ硫酸ナトリウムは、対象者において内因的に生成されて存在する $H_2O_2$ と反応し、それによって $H_2O_2$ が他の分子と反応し、オキソ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者において細胞破壊および臓器損傷を引き起こすのを防止する。

#### 【0046】

20

他の実施形態では、オキソ保護剤は以下からなる群より選択される：N-アセチルシステイン、3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール、tert-ブチルヒドロキノン、カフェー酸、クロロゲン酸、システイン、システイン塩酸塩、デシルメルカプトメチル-イミダゾール、ジアミルヒドロキノン、ジ-tert-ブチルヒドロキノン、ジセチルチオジプロピオネート、ジガロイルトリオレエート、ジラウリルチオジプロピオネート、ジミリスチルチオジプロピオネート、ジオレイルトコフェリルメチルシラノール、ルチニル二硫酸二ナトリウム、ジステアリルチオジプロピオネート、ジトリデシルチオジプロピオネート、没食子酸ドデシル、エダラボン(edaravone)、エリソルビン酸、フェルラ酸エチル、フェルラ酸、ヒドロキノン、p-ヒドロキシアニソール、ヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩、チオグリコール酸イソオクチル、コウジ酸、マデカッシコシド(madecassicoside)、メトキシ-PEG-7-ルチニルスクシネート、メサラジン、メチレンブルー、ノルジヒドログアイアレチン酸(nordihydrogualeic acid)、没食子酸オクチル、フェニルチオグリコール酸、フロログルシノール、没食子酸プロピル、ロスマリン酸、ルチン、エリソルビン酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウム、ソルビチルフルフラール(sorbityl furfural)、チオジグリコール、チオジグリコールアミド、チオジグリコール酸、チオグリコール酸、チオ乳酸、チオサリチル酸、トコフェレス(tocophereth)-5、トコフェレス-10、トコフェレス-12、トコフェレス-18、トコフェレス-50、トコフェルソラン(tocophersolan)、トコフェロール(例：ビタミンE)およびその誘導体(例：酢酸ビタミンE、リノール酸ビタミンE、ニコチン酸ビタミンEおよびコハク酸ビタミンEなどのビタミンE誘導体)、o-トリルピグアニド、亜リン酸トリス(ノニルフェニル)、デクспанテノール、p-ヒドロキシカルボン酸(例：グリコール酸、乳酸、マンデル酸)およびその塩、p-ヒドロキシ安息香酸エステル(例：そのメチル、エチル、プロピルまたはブチルエステル)、ジメチロールジメチルヒダントイン、N-アシルアミノ酸およびその塩(例：N-オクタノイルグリシン、Lipacide C8G)およびヒノキチオール(hinokitol)、水素化ホウ素金属、ハイドロサルファイトナトリウム、ジメチルチオ尿素、重硫酸ナトリウム、二酸化チオ尿素、ジエチルヒドロキシルアミン、亜鉛末、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ナトリウム、ホウ酸トリメチル、ベンジルトリフェンホスホニウムクロリド、ブチルトリフェンホスホニウムブロミド、エチルトリフェンホスホニウム酸アセテート、エチルトリフェンホスホニウムブロミド、エチルトリフェンホスホニウムヨード、エチルトリフェンホスホニウムホスフェート、テトラブチルホスホニウム酸アセテート、

30

40

50

ならびにグルタチオン、またはグルタチオンモノエステルもしくはジエステル、グルタチオンジエステルもしくはグルタチオンマルチエステル誘導体。

【0047】

他の実施形態では、オキシ保護剤はカタラーゼまたはグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)などの酵素であってもよい。

【0048】

#### オキシ関連状態

本発明は、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態、を診断し、治療し、またはその臨床的進行をモニタリングするための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態、を治療する方法は、対象者のオキシ関連状態が治療されるように、有効量のオキシ保護剤を対象者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象者はヒトである。他の実施形態では、対象者は任意の非ヒト動物、例えば、ネコ、イヌなどの家庭のペット、ウマ、または動物園の動物である。したがって、本発明の方法は獣医学的使用に適している。

【0049】

用語「オキシ関連状態」(oxo associated state)は、オキシ関連状態に罹患している対象者におけるROSもしくはRNSなどの反応性中間体のレベル上昇、および/またはグルタチオンのレベル低下と関連する任意の状態を包含する。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は $H_2O_2$ のレベル上昇および/またはグルタチオンのレベル低下と関連する。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態は代謝亢進関連状態である。

【0050】

用語「代謝亢進関連状態」(hypermetabolic associated state)は、代謝亢進、つまり代謝活性の上昇に関連する状態を指す。いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は全身の代謝亢進応答によって特徴づけられる。いくつかの実施形態では、代謝亢進は、急性または慢性免疫反応中に発生する可能性がある免疫系のアップレギュレーションと関連する。いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は、酸素消費の増加；異常高熱；窒素排出の増加；増大した代謝要求を満たすための炭水化物、タンパク質およびトリグリセリドの異化作用の増強、によって特徴づけられる。いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は、代謝亢進関連状態に罹患している対象者の血液中の過酸化水素が正常レベルよりも高いことによって特徴づけられる。いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は、代謝亢進関連状態に罹患している対象者の血液中のグルタチオンが正常レベルよりも低いことによって特徴づけられる。

【0051】

代謝亢進関連状態の例としては、以下を挙げることができる：細菌、ウイルスまたは寄生虫感染、敗血症および敗血症関連状態、火傷、外傷、発熱、長骨骨折、甲状腺機能亢進症、長期のステロイド療法、手術、骨髄移植、肺塞栓、微小血管症性機能障害、心筋梗塞、挫滅損傷、ウイルス感染または激しい運動。

【0052】

いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は細菌感染から起こることがある。いくつかの実施形態では、細菌感染は外傷、挫滅傷または火傷の後に起こる可能性がある。特定の実施形態では、細菌感染に起因する代謝亢進関連状態は敗血症関連状態である。具体的な実施形態では、感染性心内膜炎が細菌感染から生じる代謝亢進関連状態の一例である。

【0053】

本明細書で使用する用語「敗血症関連状態」は、American College of Chest PhysiciansおよびSociety of Critical Care Medicineにより定義されるような、敗血症コンティニウム(sepsis continuum)におけるいずれかの状態を指す(Bone et al. (1992) Chest, 101(6):1644-55；その全内容は参照により本明細書に組み入れられる)。いくつかの実施形態では、用語「敗血症関連状態」は、全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症および敗血症性ショックのいずれかを指すことができる。

【0054】

全身性炎症反応症候群(SIRS)は、以下の2つ以上の存在によって定義される：a)低体温または発熱；b)心拍数の増加(毎分>90回)；c)過換気による頻呼吸または低炭酸症；およびd)白血球減少、白血球増加、またはバンデミア(bandemia)。

【0055】

敗血症は、確認された感染過程に応答するSIRSとして定義される。感染は、(例えば、培養、染色、もしくはポリメラーゼ連鎖反応によって)、または症状が感染に特徴的な臨床症候群によって、推測または証明することができる。感染を示す具体的な証拠には、以下が含まれる：通常は無菌の液体(例えば、尿または脳脊髄液)中の白血球(WBC)；臓器穿孔の証拠(腹部X線またはCTスキャン上の遊離ガス；急性腹膜炎の兆候)；肺炎と一致する異常な胸部X線(CXR)(限局性陰影がある)；または点状出血、紫斑病、もしくは電撃性紫斑病。

10

【0056】

重症敗血症は、臓器不全、灌流低下、または低血圧を伴う敗血症として定義される。

【0057】

敗血症性ショックは、適切な蘇生輸液(fluid resuscitation)にもかかわらず、難治性動脈低血圧または灌流低下異常を伴う敗血症として定義される。全身の灌流低下の兆候は、末端臓器機能障害または血清乳酸の増加(>4mmol/L)のいずれかであり得る。その他の兆候には、乏尿および精神状態の変化が含まれる。患者は、積極的な蘇生輸液(典型的には、6リットル以上または40ml/kgの晶質液)後に敗血症に加えて低血圧がある場合、敗血症性ショック状態にあると定義される。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、敗血症関連状態、例えば、American College of Chest PhysiciansおよびSociety of Critical Care Medicineにより定義される、全身性炎症反応症候群(SIRS)、敗血症、重症敗血症および敗血症性ショックの定義はまた、例えば、Goldstein et al. (2005) *Pediatr. Crit. Care Med.*, 6(1):2-8(その全内容は参照により本明細書に組み入れられる)に記載されるような、小児集団のための修正を包含する。

【0059】

いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態はウイルス感染から起こることがある。さらなる実施形態では、代謝亢進関連状態はデング熱、デング出血熱またはデングショック症候群である。具体的な実施形態では、ウイルス感染症はデング熱である。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、代謝亢進関連状態は細菌またはウイルス感染に起因しない。感染に関連しない代謝亢進状態の例としては、外傷、挫滅傷もしくは火傷、心筋梗塞、または炎症状態、例えば肺炎が挙げられる。

【0061】

いくつかの実施形態では、全身性の代謝亢進反応は、グルタチオンの減少または枯渇につながる可能性がある。いくつかの実施形態では、全身性の代謝亢進反応は、 $H_2O_2$ のような1種以上の反応性中間体の蓄積をもたらす可能性がある。

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、をスクリーニングし、診断し、その臨床的進行をモニタリングし、またはそのための治療を評価するための方法を提供し、この方法は、対象者の1つ以上の体液または呼気中の1種以上の反応性中間体のレベルを測定することを含む。他の実施形態では、本発明はまた、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、を発症する対象者のリスクを判定するための方法を提供し、この方法は、対象者の1つ以上の体液または呼気中の1種以上の反応性中間体のレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、対象者はヒトである。他の実施形態では、対象者は任意の非ヒト動物、例えば、ネコ、イヌなどの家庭のペット、ウマ、または動物園の動物である。いくつかの実施形態では、体液は尿、全血、血清、血漿、脳脊髄液、唾液またはリンパ液である。

40

50

## 【0063】

いくつかの実施形態では、本発明はまた、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、をスクリーニングし、診断し、その進行をモニタリングし、またはそのための治療を評価するための方法を提供し、この方法は、対象者の1つ以上の体液または呼気中のグルタチオンのレベルを測定することを含む。他の実施形態では、本発明はまた、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、を発症する対象者のリスクを判定するための方法を提供し、この方法は、対象者の1つ以上の体液または呼気中のグルタチオンのレベルを測定することを含む。いくつかの実施形態では、対象者はヒトである。他の実施形態では、対象者は非ヒト動物、例えば、ネコ、イヌなどの家庭のペット、ウマ、または動物園の動物である。したがって、本発明の方法は獣医学的使用に適している。いくつかの実施形態では、体液は尿、全血、血清、血漿、脳脊髄液、唾液またはリンパ液である。

10

## 【0064】

さらなる実施形態では、前記方法は、対象者の体液または呼気中の1種以上の反応性中間体のレベルを、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患していない対象者の体液または呼気中に存在する同じ1種以上の反応性中間体のレベルと比較することを含む。いくつかの実施形態では、反応性中間体は $H_2O_2$ であり、体液は全血、血清または血漿であり、そして測定は、適切な化学試薬への血液のピンプリックにより、または当技術分野で公知の方法を使用することによって達成される。いくつかの実施形態では、反応性中間体は $H_2O_2$ であり、体液は尿であり、そして測定は、尿試験紙法(urinary dipstick)により、または当技術分野で公知の方法を使用することによって達成される。いくつかの実施形態では、反応性中間体は $H_2O_2$ であり、体液は唾液であり、そして測定は、口腔スワブにより、または当技術分野で公知の方法を使用することによって達成される。

20

## 【0065】

いくつかの実施形態では、前記方法は、対象者の体液または呼気中のグルタチオンのレベルを、代謝亢進関連状態にかかっていない対象者の体液または呼気中に存在する同じ1種以上の反応性中間体のレベルと比較することを含む。いくつかの実施形態では、体液は全血、血清または血漿であり、そして測定は当技術分野で公知の方法を使用することによって達成される。

## 【0066】

「対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、を治療する」は、以下の1つ以上を、部分的にまたは実質的に、達成することを含む：代謝亢進関連状態に関連する臨床症状または指標(組織または血清成分など)を改善または向上させる；オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態の進行または悪化を阻止する。いくつかの実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態、さらに具体的には敗血症関連状態を治療することは、SIRSから敗血症への、敗血症から重症敗血症への、または重症敗血症から敗血症性ショックへの進行を阻止することを含む。他の実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療することは、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の短期または長期生存を向上させることを含む。

30

## 【0067】

特定の実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、を治療することは、対象者における $H_2O_2$ などの1種以上の反応性中間体のレベルを経時的に減少させることを含む。具体的な実施形態では、前記治療は、対象者の血液中の $H_2O_2$ のレベルを経時的に減少させることを含む。

40

## 【0068】

他の実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態、を治療することは、対象者の血液中のグルタチオンのレベルを経時的に増加させることを含む。いくつかの実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態、さらに具体的には敗血症関連状態を治療することは、生命に適合する血圧レベルを該対象者において維持することを含む。さらなる実施形態では、対象者におけるオキシ関連

50

状態、例えば代謝亢進関連状態または敗血症関連状態を治療することは、健康な個体の血圧レベルに近い血圧レベルを該対象者において達成することと関連している。

【0069】

用語「有効量」は、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療するのに有効であると同時に、対象者においてオキシ保護剤の所望の濃度を維持するために必要とされるオキシ保護剤の量である。いくつかの実施形態では、オキシ保護剤の有効量は、オキシ保護剤の所望の血漿または血清濃度を維持するのに十分である。対象者に投与すべきオキシ保護剤の正確な量は、対象者において達成および/または維持されるべきオキシ保護剤のレベルならびに正確な投与方法に依存する。対象者において達成および/または維持されるべきオキシ保護剤のレベルは、当技術分野で公知の検査室試験を用いる定期的なモニタリングによって評価することができる。オキシ保護剤が、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態の治療のために、以下でさらに説明するように、例えば別のオキシ保護剤と、または - リポ酸と、共投与される場合、オキシ保護剤の「有効量」を調整し、かつ/または維持する必要があるかもしれない。本発明のオキシ保護剤の適切な投与量は公知であり、対象者の状態および使用するオキシ保護剤に応じて当業者により調整され得る。

【0070】

用語「投与する」または「投与」は、対象者の系に、または対象者の特定部位へ医薬組成物もしくは1種以上の薬剤を送達する任意の方法を含む。本発明の特定の実施形態では、1種以上の薬剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口的、経皮的、粘膜に、または吸入により、投与することができる。いくつかの実施形態では、対象者が人工呼吸器を付けている場合、1種以上の薬剤は気管内チューブを介して投与することができる。薬剤の投与は、協力して作業する多くの人々が行うことができる。薬剤の投与には、例えば、対象者に投与すべき薬剤を処方すること、および/または、自己送達により、例えば経口送達、皮下送達、中心ラインを介しての静脈内送達などにより、もしくは訓練を受けた専門家による送達、例えば静脈内送達、筋肉内送達などにより、特定の薬剤を投与するために、直接または他を介して使用説明書を提供することが含まれる。

【0071】

いくつかの実施形態では、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態の治療は、体外循環によって施され、例えば、本発明の方法で使用する1種以上のオキシ保護剤を含浸させたフィルターを備えた体外装置を用いることにより行われる。いくつかの実施形態では、フィルター中のオキシ保護剤は、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態に罹患している対象者の血液中に存在する過酸化水素を中和および/または除去する。

【0072】

いくつかの実施形態では、オキシ保護剤の投与は非経口である。好ましい実施形態では、投与は静脈内である。さらに好ましい実施形態では、オキシ保護剤は遅い静脈内注入により投与される。さらなる実施形態では、遅い静脈内注入により投与されるオキシ保護剤はチオ硫酸ナトリウムである。

【0073】

非経口投与では、オキシ保護剤は、注射または注入可能な溶液を調製するために、静脈内投与用の適切な溶媒に溶解され得る。1種以上の薬学的に許容される添加剤を加えてもよい。

【0074】

いくつかの実施形態では、チオ硫酸ナトリウムなどのオキシ保護剤は、単剤療法として、例えば、オキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療するために対象者に投与される唯一のオキシ保護剤として投与される。他の実施形態では、オキシ保護剤は1種以上の第2の薬剤との併用で投与され得る。さらなる実施形態では、オキシ保護剤は第2のオキシ保護剤との併用で投与される。いくつかの実施形態では、第2のオキシ保護剤は活性硫黄化合物である。具体的な実施形態では、第2のオキシ保護剤はN-アセチルシステインである。したがって、好ましい実施形態では、対象者におけるオキシ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療するために、チオ硫酸ナトリウムはN-アセチルシステインとの併用で投

与される。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用する用語「併用で投与される」は、2種以上の薬剤が同時に投与されるか、または5分未満おいて、30分未満おいて、1時間おいて、約1時間おいて、約1～約2時間おいて、約2～約3時間おいて、約3～約4時間おいて、約4～約5時間おいて、約5～約6時間おいて、約6～約7時間おいて、約7～約8時間おいて、約8～約9時間おいて、約9～約10時間おいて、約10～約11時間おいて、約11～約12時間おいて、約12～約18時間おいて、18時間～24時間おいて、24時間～36時間おいて、36時間～48時間おいて、48時間～52時間おいて、52時間～60時間おいて、60時間～72時間おいて、72時間～84時間おいて、84時間～96時間おいて、もしくは96時間～120時間おいて投与されることを意味する。追加の薬剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口的、経皮的、粘膜に、または吸入によって、第1の薬剤と同一の経路または異なる経路で投与することができる。さらに、2種以上の薬剤は、同じ医薬組成物の一部として、または異なる医薬組成物の一部として投与することができる。併用で投与される2種以上の薬剤の適切な投与計画は、当業者には明らかであろう。

10

【 0 0 7 6 】

別の好ましい実施形態では、チオ硫酸ナトリウムなどの第1のオキシ保護剤およびN-アセチルシステインなどの第2のオキシ保護剤は、両方とも同じ医薬組成物の一部として投与される。さらなる実施形態では、その投与は静脈内投与、例えば遅い静脈内注入である。

20

【 0 0 7 7 】

具体的な実施形態では、チオ硫酸ナトリウムは、例えば毎分0.625～1.25グラム(2.5～5 mL)の速度で、12.5グラムの静脈内投与量で成人および青少年に投与される。他の実施形態では、チオ硫酸ナトリウムは、250mg/kgまたは約7g/m<sup>2</sup>体表面積の用量で、遅い静脈内注射または2.5～5mL/分の速度での静脈内注入により小児に投与され得る。

【 0 0 7 8 】

別の具体的な実施形態では、N-アセチルシステインは、5%デキストロースを含む製剤200mL中150mg/kgの負荷用量で、15～30分かけて成人に静脈内投与される。この負荷用量に続いて、5%デキストロースを含む製剤500mL中50mg/kgの第1の維持用量が4時間かけて静脈内投与される。第1の維持用量に続いて、5%デキストロースを含む製剤1000mL中100mg/kgの第2の維持用量が長期にわたって、例えば16時間かけて、静脈内投与される。

30

【 0 0 7 9 】

体液過剰のリスクがある患者と小児には、N-アセチルシステインの投与量の調整が必要であるかもしれない。30kg未満の体重の患者では、20%のN-アセチルシステインを40mg/mLの最終濃度に希釈してよい。これは、250mLバッグから50mLを取り出した200mLのD5Wに50mL(10g)の20%N-アセチルシステイン液(Acetadote(登録商標))を加えることによって達成し得る。この単一のバッグを全注入のために使用することができる。負荷用量を、3.75mL/kg(または150mg/kg)の用量で、例えば15～30分かけて、静脈内に注入してもよい。負荷用量に次いで、1.25mL/kg(または50mg/kg)の第1の維持用量を4時間にわたって続け(つまり0.31mL/kg/hr)、そして2.5mL/kg(または100mg/kg)の第2の維持用量を、例えば次の16時間

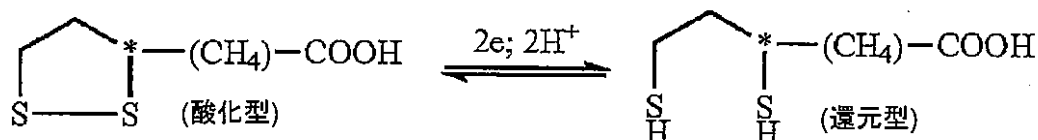
40

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、1種以上のオキシ保護剤は - リボ酸(ALA)との併用で投与される。ALAは小分子(MW 206.3, CAS #1077-28-7)である。それは、その酸化還元状態(酸化型または還元型)および3番目の炭素のキラル中心(\*)のまわりのエナンチオマーの立体配置に応じて変化する、さまざまな名称で知られている。より古い相対(比較)に基づくDおよびLの表記法は、絶対立体化学配置を示すRおよびSの表記に置き換わっている。

【 0 0 8 1 】

## 【化 2】

α-リポ酸の別名

チオオクタン  
 チオオクト酸  
 1,2ジチオラン-3-吉草酸  
 1,2ジチオラン-3-ペンタン酸  
 DL-1,2-ジチオラン-3-パレリアン酸

ジヒドロリポ酸の別名

6,8チオオクト酸  
 DL-6-チオオクト酸  
 R-ジヒドロリポ酸  
 6,8ジチオオクタン酸  
 RS-ジヒドロリポ酸

10

## 【 0 0 8 2 】

ALAは、体内の全細胞中のミトコンドリアの内部で微量に合成される、8個の炭素の環状ジスルフィド含有脂肪酸である。その天然の状態では、ALAは、リシン残基の アミノ基に、その末端カルボキシルを介したアミド結合で共有結合され、ミトコンドリア内の重要なエネルギー代謝反応を触媒するマルチサブユニット酵素複合体の一部を形成する。細胞質または循環系には、遊離のALAがほとんど存在しない。

## 【 0 0 8 3 】

ALAのそのコグネイトタンパク質への結合は、酵素の翻訳後修飾として達成される。そのタンパク質結合状態では、それはリポアミドと呼ばれる必須の酵素補因子である。ALAを使用する酵素複合体は、ピルビン酸のアセチル-CoAへの変換を触媒するピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体であり、このアセチル-CoAは、クレブス(クエン酸)回路を経るエネルギー産生のために不可欠な基質である。 ケトグルタル酸複合体は別の重要なクレブス回路反応を触媒し、分岐鎖 ケト酸デヒドロゲナーゼ複合体は3個の分岐鎖アミノ酸(バリン、ロイシンおよびイソロイシン)の酸化的脱炭酸を触媒してクレブス回路に入るためのアセチル-CoAを生成し、そして最終的に、グリシン開裂系複合体は核酸の合成に重要な役割を果たす5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸の形成を触媒する。

20

## 【 0 0 8 4 】

ALAの天然の機能は、アシル基に結合して、各酵素複合体のサブユニット間の連続する酵素活性部位にアシル基を運搬することである。このアシル基転移プロセスでは、ALAはジヒドロリポ酸に還元され、その後、それを次のアシル基転移のために備えるその結合されたコグネイト酵素によって再酸化されてALAに戻る。ALAは経口投与後に高度のバイオアベイラビリティを有し、脂溶性と水溶性の両方を示す。これは、細胞内と細胞外の両方のコンパートメントへのその分布を可能にする。

30

## 【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、ALAはR-ジヒドロリポ酸である。ALAは、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口的、経皮的、粘膜に、または吸入により投与することができる。一実施形態では、ALAは経口的に投与される。別の実施形態では、ALAは静脈内に投与される。別の実施形態では、ALAは吸入される。

40

## 【 0 0 8 6 】

一実施形態では、オキソ保護剤、例えばチオ硫酸ナトリウムは、R-ジヒドロリポ酸との併用で投与され、その場合に、チオ硫酸ナトリウムの投与は静脈内であって、R-ジヒドロリポ酸の投与は経口である。別の実施形態では、オキソ保護剤、例えばチオ硫酸ナトリウムは、第2のオキソ保護剤、例えばN-アセチルシステイン、および第3のオキソ保護剤、例えばR-ジヒドロリポ酸との併用で投与される。さらなる実施形態では、チオ硫酸ナトリウムとN-アセチルシステインは同じ医薬組成物の一部として静脈内に投与され、そしてR-ジヒドロリポ酸は経口的に投与される。

## 【 0 0 8 7 】

経口投与では、ALAは、1種以上の薬学的に許容される賦形剤、充填剤および/または希

50

釈剤と組み合わせることができる。経口剤形としては、丸剤、カプレット剤、錠剤などが挙げられる。あるいは、ALAをゼラチンカプセルなどの内服用容器に収容してもよい。ALAは、1日あたり600～900mgの経口投与量で2～3回に分けて成人に投与することができる。ALAは、5mg/kgの経口投与量で1日2～3回に分けて小児に投与することができる。研究からは、ALAはヒトにおいて1日最大2gの用量で2年間安全であることが示されている。いくつかの実施形態では、ALAは300mgの用量で1日2回投与することができ、この用量を900mgまで増量することが可能である。

#### 【0088】

少なくともいくつかの実施形態では、オキソ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療するための本発明の方法は、単独で使用され、すなわち、オキソ関連状態を治療するための他の療法の非存在下で使用される。他の実施形態では、本発明の方法は、特定のオキソ関連状態、例えば代謝亢進関連状態を治療するために当技術分野で使用される他の公知の方法と組み合わせることができる。例えば、本発明の方法を、敗血症関連状態を治療するための抗生物質療法と組み合わせてもよい。他の実施形態では、本発明の方法を、ウイルス感染に起因する代謝亢進関連状態を治療するための抗ウイルス療法と組み合わせてもよい。具体的な実施形態では、本発明の方法は、デング熱、デング出血熱またはデングショック症候群を治療するための抗ウイルス抗体を用いた治療と併用される。

10

#### 【0089】

##### 参照による引用

本出願を通して引用される全ての参考文献、特許、係属中の特許出願および公開された特許の内容は、参照により本明細書に明示的に組み入れられる。

20

#### 【0090】

##### 発明の例示

本発明は、以下の実施例によってさらに理解されるであろう。しかしながら、当業者は、具体的な実験の詳細は例示にすぎず、その後続く特許請求の範囲によって定義される本明細書に記載の本発明を限定するものではないことを容易に理解するであろう。

#### 【実施例1】

#### 【0091】

##### 敗血症患者の血清中の過酸化物のレベル

合計15名の患者からのサンプルを分析した。これらのうち、14名の患者は敗血症性ショックと診断され、1名の患者は敗血症性ショックがなく、陰性対照に相当した。14名の患者から敗血症の診断時と入院中2、7、14、21および28日目の経過観察時に血液サンプルを採取し、血液を直ちに遠心分離して、将来使用するまで-70℃で保存した。第一鉄( $\text{Fe}^{2+}$ )イオンの第二鉄( $\text{Fe}^{3+}$ )イオンへの酸化を測定するPEROXsay(商標)アッセイ(G-Biosciences社)を用いて、敗血症の診断時と上記の日のそれぞれに各サンプルにおいて血清過酸化物レベルを測定した。

30

#### 【0092】

結果を以下の表および図2に示す。

#### 【0093】



【表 1】

患者番号	過酸化物質濃度(μM)	
	診断時	測定された最高過酸化物質濃度
213	1.2	2.7
302	3.8	6.3
209	3.8	7.1
217	3.8	8.4
207	9.7	10.6
216	4.1	11.3
212	5.1	15.0
301	3.2	17.7
210	6.9	21.0
215	5.9	31.3
218	14.6	32.4
303	18.3	35.6
204	15.1	44.1
202	15.6	49.6
Control	1.15	

## 【0094】

正常な対照(1.15 μM)と比較して、血清過酸化水素は、すべての敗血症患者において診断時に異常に上昇しており(範囲1.2 ~ 18.6 μM; 平均7.93 μM)、試験期間を通じて上昇したままであり、その間に最高レベルを記録した(範囲2 ~ 49.6 μM; 平均20.93 μM)。これは、過酸化物質レベルが敗血症および敗血症性ショックの間に上昇することを実証している。

## 【実施例 2】

## 【0095】

 Dengue Shock Syndrome

対象者には、突然の高熱、激しい頭痛、および目の奥の痛みが、重度の筋肉痛と関節痛を伴って、腹痛とともに見られる。身体診察から、対象者は昏睡状態で、言葉による指示に対して反応が乏しく、脈拍が弱く、低血圧であって、呼吸困難があることが明らかになる。検査からはさらに、対象者は口のまわりが青みを帯びてチアノーゼを起こしており、皮膚の血斑(点状出血)と歯肉の出血があることが明らかになる。対象者は、持続的な嘔吐、鼻と歯茎からの出血、および息切れを起こしている。対象者の血圧は低下し続け、静脈内輸液または昇圧剤によって上昇させることができない。 Dengue Shock Syndromeと診断される。

## 【0096】

過酸化物質およびグルタチオンのレベルを対象者において測定する。この測定からは、正常より高い血清過酸化物質レベルと正常より低い血清グルタチオンレベルが示される。治療用量のチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインおよびR-ジヒドロリボ酸(ALA)を治療として投与する。治療の結果として、対象者の血圧は徐々に正常に戻り、呼吸が改善され、対象者は覚醒して見当識を保つようになる。チアノーゼ、腹痛および嘔吐は治療の結果として好転し、対象者の状態は通常の状態に戻る。

## 【実施例 3】

## 【0097】

糖尿病における細菌敗血症性ショック

対象者には悪寒、発熱、息切れが見られる。この対象者は糖尿病患者であり、症状の発症前に歯医者にかかっている。対象者は昏睡状態のように見える。身体診察から、心拍数の増加、高熱および心雑音が明らかになる。対象者の血圧は低く、静脈内輸液または昇圧剤に無反応であり、胸部X線は心臓肥大を示す。さらに、臨床検査からは、高い白血球数、肝臓酵素の上昇、腎機能の低下、疣贅 (vegetations) を認める中程度の大動脈弁逆流、および細菌に対して陽性の血液培養も明らかになる。

【0098】

敗血症性ショックを伴う感染性心内膜炎の診断がつき、対象者に抗生物質の投与を開始する。しかし、対象者は悪化し続け、応答不能になり、汎発性血管内凝固症候群(DIC)に特徴的な、歯茎および直腸からの出血を起こしている。

10

【0099】

過酸化物質およびグルタチオンのレベルを対象者において測定する。この測定からは、正常より高い血清過酸化物質レベルと正常より低い血清グルタチオンレベルが示される。治療用量のチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインおよびR-ジヒドロリポ酸(ALA)を投与する。治療後、対象者の血圧は正常になり、体温が正常に戻り、出血が止まる。対象者は覚醒して応答する。対象者の反復血液培養は細菌に対して陰性である。

【実施例4】

【0100】

#### 挫滅損傷および敗血症性ショック

対象者は、足に挫滅損傷を被った後、両方の下肢に挫傷と浮腫が現れている。対象者の体温は高く、呼吸が困難である。対象者は腎不全、高熱、高い白血球数、および心拍数と呼吸数の増加を示している。対象者の低血圧は静脈内輸液または昇圧剤に応答しない。対象者の血液培養は細菌感染に対して陽性である。

20

【0101】

挫滅損傷に続く敗血症性ショックの診断がつき、対象者に抗生物質の投与を開始する。しかし、対象者は悪化し続け、昏睡状態で応答不能になる。対象者の血清中の過酸化物質およびグルタチオンレベルの測定から、正常より高い血清過酸化物質および正常より低いグルタチオンが明らかになる。治療用量のチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインおよびALAを挫滅損傷による敗血症性ショックの治療として投与する。対象者の血圧は正常に向けて上昇し、対象者の体温は正常に向けて改善する。血清グルタチオンは正常値に向けて増加し、血清過酸化物質は正常値に向けて減少する。対象者の血圧および体温は、治療開始後数日で正常に戻る。

30

【実施例5】

【0102】

#### 産褥敗血症性ショック

女性対象者は、1日前に出産した後で、高熱、速い心拍数および浅い多呼吸を呈する。対象者は見当識を失っており (disoriented)、血圧が低い。臨床検査から、白血球数の増加、肝臓酵素の上昇および腎機能の低下が明らかになり、これは臓器不全を示す。血液培養は細菌感染について陽性である。

【0103】

40

産褥 (妊娠に関連した) 敗血症性ショックの診断がつき、対象者に抗生物質を投与する。治療にもかかわらず、対象者は心停止を起こし、蘇生される。検査結果から、低血清グルタチオンレベルおよび高血清過酸化物質レベルが明らかになる。

【0104】

治療用量のチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインおよびALAを産褥敗血症性ショックの治療として投与する。患者は治療の結果として意識を取り戻し、血圧、体温および白血球数が正常になる。治療後、対象者の血清グルタチオンは正常に向けて増加し、血清過酸化物質は正常に向けて減少する。

【実施例6】

【0105】

50

ショックを伴う無菌性膵炎

対象者は、急迫症状で、激しい吐き気、嘔吐、および背部に放散する腹痛を呈する。バイタルサインの評価から、血圧と心拍数の増加、浅い多呼吸、および高い体温が明らかになる。臨床検査からは、高い白血球数ならびに血清リパーゼおよびアミラーゼの上昇が示される。腹部CATスキャンは膵臓の浮腫および腫大を示す。この対象者は、全身性炎症反応症候群(SIRS)および代謝亢進状態を伴う急性膵炎と診断される。

**【 0 1 0 6 】**

対象者に静脈内輸液および昇圧剤を投与するが、この治療に応答しない。追加の検査結果から、早期の腎臓および肝臓障害が明らかになるが、血液培養は細菌感染に対して陰性である。

10

**【 0 1 0 7 】**

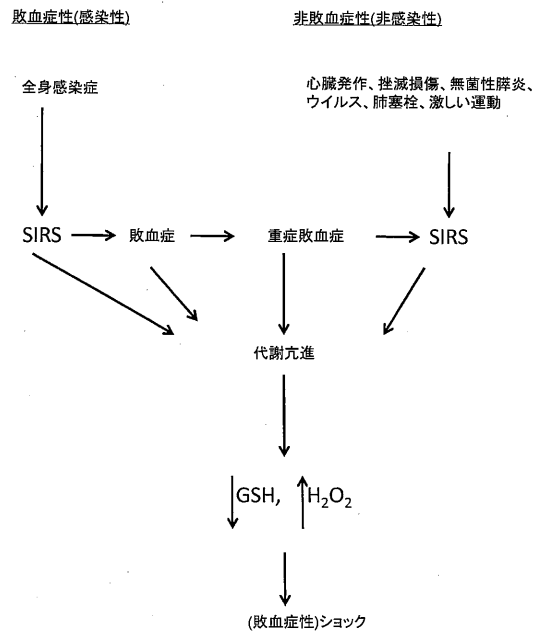
対象者の血清中の過酸化物レベルおよびグルタチオンレベルを測定する。この測定から、正常より高い血清過酸化物レベルと正常より低い血清グルタチオンレベルが示される。対象者に治療用量のチオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステインおよびALAを投与する。治療後、対象者の血圧は上昇し、対象者は腹痛の緩和を体験する。対象者の血圧は最終的に正常に戻り、腹痛は治まる。治療後、対象者の血清グルタチオンレベルは正常に向けて増加し、血清過酸化物レベルは正常に向けて減少する。

**【 0 1 0 8 】**均等物

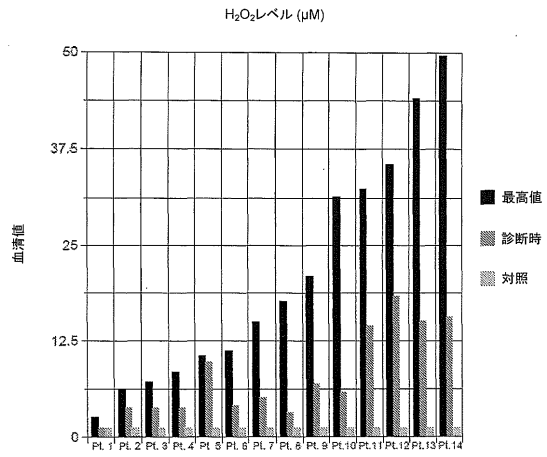
当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識しているか、せいぜい日常的な実験を用いて確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されるものとする。

20

【図 1】



【図 2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/20

(31)優先権主張番号 61/748,698

(32)優先日 平成25年1月3日(2013.1.3)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100171505

弁理士 内藤 由美

(72)発明者 プラブダ, ジェイ

アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州, ブルックライン, シー - 6 0 1, チャペル  
ストリート 2 0

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特開平07-252145(JP,A)  
 特表2005-505599(JP,A)  
 国際公開第2011/081716(WO,A1)  
 国際公開第2009/154800(WO,A1)  
 特表平08-510449(JP,A)  
 特開2005-232168(JP,A)  
 特表2006-511445(JP,A)  
 特表2007-516294(JP,A)  
 特表2002-541077(JP,A)  
 特表2005-510498(JP,A)  
 特表2002-505874(JP,A)

Critical Care, 2010年, Vol.15:R15, pp.1-18

Archives of Biochemistry and Biophysics, 1995年, Vol.316(1), pp.70-76

Antioxidants &amp; Redox Signaling, 2012年 7月 1日, Vol.17, No.1, pp.11-21

炎症, 1995年, Vol.15, No.4, pp.323-328

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 3 8 5

A 6 1 K 3 1 / 1 8 5

A 6 1 K 3 1 / 1 9 8

A 6 1 K 3 1 / 2 0

A 6 1 P 3 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)