

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/70 // C07H 17/065	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/07179 (43) 国際公開日 1991年5月30日 (30. 05. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01450 (22) 国際出願日 1990年11月8日 (08. 11. 90) (30) 優先権データ 特願平1/290806 1989年11月8日 (08. 11. 89) JP 特願平1/290807 1989年11月8日 (08. 11. 89) JP 特願平1/290808 1989年11月8日 (08. 11. 89) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 日本ハイボックス (NIPPON HYPOX LABORATORIES INCORPORATED) [JP/JP] 〒192-03 東京都八王子市松ケ谷1759番地 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤利夫 (SATO, Toshio) [JP/JP] 〒771-42 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号 Tokushima, (JP) 松本 仁 (MATSUMOTO, Hitoshi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市八万町下福万125-22 Tokushima, (JP) 掛川寿夫 (KAKEGAWA, Hisao) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市中前川町5-1-222 ダイアパレス中前川404号 Tokushima, (JP) 新納靖規 (NIIRO, Yasunori) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市南末広町4-33-206 Tokushima, (JP)		(74) 代理人 弁理士 中村静男 (NAKAMURA, Shizuo) 〒101 東京都千代田区岩本町3丁目4番11号 國竹ビル4階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : MEDICINE COMPRISING TOCOPHERYL GLYCOSIDE AS ACTIVE INGREDIENT (54) 発明の名称 トコフェリルグリコシドを有効成分とする医薬 (57) Abstract A preventive and therapeutic agent for delayed hypersensitivity, an immunoglobulin E antibody production inhibitor and an antiinflammatory drug comprising α -tocopheryl glycoside as an active ingredient.		

(57) 要約

本発明は α -トコフェリルグリコシドを有効成分とする遅延型過敏症予防治療剤、免疫グロブリンE抗体産生抑制剤および抗炎症剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ

MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

トコフェリルグリコシドを有効成分とする医薬

技術分野

本発明は、トコフェリルグリコシドを有効成分とする医薬、特に遅延型過敏症予防治療剤、免疫グロブリンE抗体産生抑制剤および抗炎症剤に関する。

背景技術

(1) 接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、腎炎等の遅延型過敏症は、細胞性免疫による遅延型反応であるため、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤のような即時型過敏症の治療に用いられる薬剤では予防治療することができない。

このため、上述のような遅延型過敏症を予防治療するにあたっては、従来より、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン等を有効成分とするステロイド剤や、メトトレキサート、アザチオプリン等を有効成分とする免疫抑制剤が用いられている。

しかしながら、従来のステロイド剤や免疫抑制剤による遅延型過敏症の治療は対症療法的治療であり、また副作用が強いために多量または連続的に投与することができないため、副作用を発現させることなく高い予防治療効果を得ることは困難であるという問題があ

った。

したがって本発明の第1の目的は、副作用が弱く、かつ遅延型過敏症の予防治療効果に優れた遅延型過敏症予防治療剤を提供することにある。

(2) 免疫グロブリンE抗体（以下IgE抗体という）はアナフィラキシーを起させる抗体であり、花粉症、鼻炎、アレルギー性気管支炎、アトピー性皮膚炎等の疾患は、このIgE抗体と抗原との結合（以下、IgE抗体-抗原媒介性免疫応答という）により、肥満細胞や好塩基球からヒスタミンが過剰に遊離することにより起こると考えられている。

このようなIgE抗体-抗原媒介性免疫応答に起因する疾患を治療するにあたっては、従来より主として、肥満細胞や好塩基球からのヒスタミンやロイコトリエン（SRS-A）等のケミカルメディエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤や、遊離されたヒスタミンがH₁受容体と結合するのを阻害する抗ヒスタミン剤（H₁拮抗薬）、あるいはヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン剤等が用いられている。

しかしながら、従来の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の薬剤は対症療法的治療剤であり、アナフィラキシーの原因となるIgE抗体の産生抑制作用を主として有するものではなかった。このため従来の上記薬剤では、IgE抗体-抗原媒介性免疫応答に起因する疾患を根本的に治療することが

できないという問題があった。

したがって本発明の第2の目的は、I g E抗体－抗原媒介性免疫応答に起因する疾患を根本的に治療することが可能な、I g E抗体産生抑制剤を提供することにある。

(3) 抗炎症剤としては、アスピリン、インドメタシン等の非ステロイド性抗炎症剤や、ヒドロコルチゾン、ブレドニゾン等のステロイド性抗炎症剤がこれまでに開発され、各種炎症性疾患に対して広く臨床使用されている。

しかしながら、非ステロイド性抗炎症剤の抗炎症作用はシクロオキシゲナーゼの阻害によりアラキドン酸からのプロスタグランディン類の生合成が抑制されることにより発現し、また、ステロイド性抗炎症剤の抗炎症作用はホスホリパーゼA₂の阻害によりアラキドン酸の遊離が抑制されることにより発現するため、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド性抗炎症剤は強力な抗炎症作用を有する反面、潰瘍形成作用という重篤な副作用を発現するという問題点があった。

さらに、従来の非ステロイド性抗炎症剤やステロイド性抗炎症剤では予防治療効果に乏しい炎症があることが知られている。

したがって本発明の第3の目的は、消化器系に対する副作用がなく、かつ幅広い抗炎症作用を有する抗炎症剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記第1の目的を達成するために種々の物質についてその生理活性を検討した結果、 α -トコフェリルグリコシドとして分類される物質が、副作用が弱く、かつ、遅延型過敏症の予防治療効果に優れていることを見出だし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明の遅延型過敏症予防治療剤は、 α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とすることを特徴とするものである。

また本発明者らは、上記第2の目的を達成するために種々の物質についてその生理活性を検討した結果、 α -トコフェリルグリコシドとして分類される物質が、副作用が弱く、かつ、IgE抗体産生抑制作用に優れていることを見出だし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明のIgE抗体産生抑制剤は、 α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とすることを特徴とするものである。

さらに本発明者らは、上記第3の目的を達成するために種々の物質についてその生理活性を検討した結果、 α -トコフェリルグリコシドとして分類される物質が、消化器系に対する副作用が無く、かつ、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド性抗炎症剤では予防治療しにくい炎症も含め、広く炎症に対して優れた抗炎症作用

を示すことを見出だし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明の抗炎症剤は、 α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とすることを特徴とするものである。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の遅延型過敏症予防治療剤の一実施例の薬効を示すグラフであり、

第2図は、本発明の遅延型過敏症予防治療剤の他の実施例の薬効を示すグラフであり、

第3図は、本発明の抗炎症剤の抗原-アジュバント誘発炎症に対する薬効の一例を示すグラフであり、

第4図は、本発明の抗炎症剤の抗原-アジュバント誘発炎症に対する薬効の他の一例を示すグラフであり、

第5図は、本発明の抗炎症剤のアジュバント関節炎に対する薬効の一例を示すグラフであり、

第6図は、本発明の抗炎症剤のカラニゲン誘発炎症に対する薬効の一例を示すグラフであり、

第7図は、本発明の抗炎症剤の副作用試験の一例を示すグラフである。

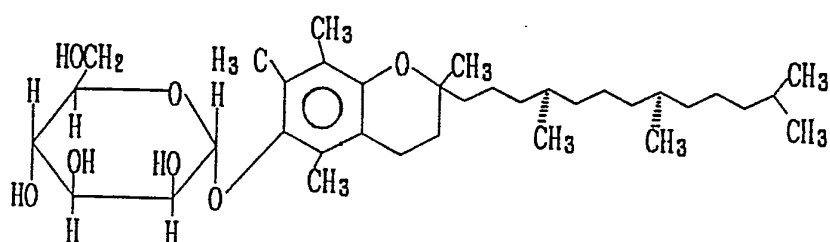
発明を実施するための最良の形態

本発明の遅延型過敏症予防治療剤、IgE抗体産生抑制剤および抗炎症剤は、 α -トコフェリルグリ

コシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とするものである。

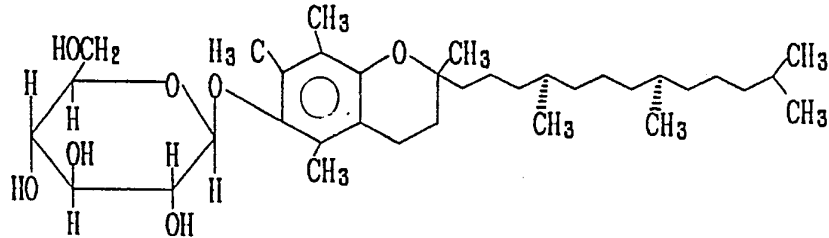
本発明の遅延型過敏症予防治療剤、I g E抗体産生抑制剤および抗炎症剤において有効成分である、 α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質としては、 α -トコフェリルマンノシド、 α -トコフェリルグルコシド、 α -トコフェリルガラクトシド、 α -トコフェリルフコシド、 α -トコフェリルキシロシド、 α -トコフェリルラムノシド等の種々の物質のd-体、l-体およびdl-体が挙げられるが、本発明の遅延型過敏症予防治療剤およびI g E抗体産生抑制剤においては、dl- α -トコフェリル- α -D-マンノシド（以下、V I E-M A Nという）およびdl- α -トコフェリル- β -D-グルコシド（以下、V I E-G L Uという）を用いるのが特に好ましい。

V I E-M A Nは、式



で表され、トコフェロール（ビタミンE）とD-マンノースとを反応させることにより得られる、低毒性の公知物質である。

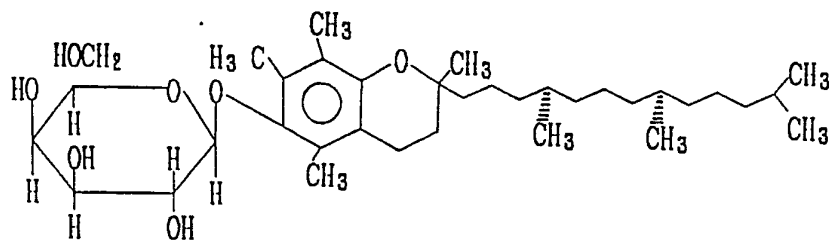
また V I E - G L U は、式



で表され、トコフェロール（ビタミン E）と D - グルコースとを反応させることにより得られる、低毒性の公知物質である。

また本発明の抗炎症剤においては、前記の V I E - M A N、前記の V I E - G L U および d l - α - トコフェリル - β - ガラクシド（以下、V I E - G A L）を用いるのが特に好ましい。

V I E - G A L は、式



で表され、トコフェロール（ビタミン E）と D - ガラクトースとを反応させることにより得られる、低毒性の公知物質である。

本発明の遅延型過敏症予防治療剤、I g E 抗体産生抑制剤および抗炎症剤は、上述のように α - トコ

フェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とするものであり、その剤型は散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等の経口用固形剤やシロップ剤等の経口用液体剤、経皮吸収剤、注射剤、坐剤、口腔用剤、眼科用剤等とすることができ、製剤化の際には、そのまま、または通常の製剤坦体を用いて、常法により製造することができる。

本発明の遅延型過敏症予防治療剤、I g E抗体産生抑制剤および抗炎症剤の投与量は、疾患の種類およびその程度、剤型、罹患者の年齢や健康状態等により異なるため特定することはできないが、有効成分である α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質の量で、1～5000 mg/回/人の割合で投与することにより、所望の効果をを得ることができる。

[実施例]

以下、本発明の実施例について説明する。

実施例1 および比較例1

まず、体重が18～20 gのC57BL/6N c r j系雄性マウスを76個体用い、各マウスの腹部の体毛を約1 cm²にわたって剃毛した後、剃毛部に7%塩化ピクリルエタノール溶液を20 μ l塗布して、感作した。

76個体のうち18個体は対照群として、感作後5日間連続して腹腔内に10%ニコール (N i k k o

1 : 商品名、日光ケミカル製(の溶解補助剤)含有生理食塩水を投与し、感作8日目に各個体の耳介の厚さを測定した後、各マウスの耳介に1%塩化ピクリルオリーブ油溶液を20 μ l塗布して遅延型過敏症を惹起させた。

また残りの56個体は、下記3つの実施例群、すなわち、

実施例群①

V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、V I E - M A Nの量が10 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与する群(20個体)、

実施例群②

V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、V I E - M A Nの量が30 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与する群(20個体)、

実施例群③

V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、V I E - M A Nの量が100 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与する群(18個体)、

に分け、それぞれ感作後5日間連続して腹腔内に上記薬物溶液を上述の割合で腹腔内投与し、感作8日目に各個体の耳介の厚さを測定した後、各マウスの耳介に

1%塩化ピクリルオリーブ油溶液を $20\mu\ell$ 塗布して遅延型過敏症を惹起させた。

この後、遅延型過敏症の惹起24時間後に、対照群、実施例群①、②および③の各個体についてダイヤルシックスネスゲージ (dial thickness gauge) を用いて耳介の浮腫を測定し、1%塩化ピクリルオリーブ油溶液負荷前の各個体の耳介の厚さの測定値を基に、実施例群①、②、③および対照群毎の浮腫率を算出した。この結果を第1図に示す。

また比較例1として、VIE-MANに代えて従来より免疫抑制剤として用いられているメトトレキサートを用い、薬物溶液として、メトトレキサートを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、メトトレキサートの量が 1mg/kg/日 となる割合で腹腔内投与した以外は実施例群①、②および③と同様にして、副作用を招くことなく遅延型過敏症を惹起させ浮腫率を算出した。この結果も比較例群②として第1図に示す。

第1図から明らかなように、実施例群①、②および③の浮腫率は対照群の浮腫率よりも有意に低いものであり、VIE-MANは10、30および100 mg/kg/日 の腹腔内投与により、用量依存的に遅延型過敏症を予防治療すること確認された。さらに、第1図の実施例群①、②および③と比較例群②との浮腫率との対比より、遅延型過敏症に対するVIE-MANの予防治療効果は、メトトレキサートの予防治療効果より

も優れたものであった。

なお、実験群①、②および③のいずれにおいても、体重減少等の副作用は認められなかった。

実施例 2

まず、体重が20～25 gのICR系雄性マウスを40個体用い、各マウスの腹部の体毛を約1 cm²にわたって剃毛した後、剃毛部に7%塩化ピクリルエタノール溶液を20 μ l塗布して、感作した。

40個体のうち14個体は対照群とし、実施例1における対照群と同様にして遅延型過敏症を惹起させた。

また残りの26個体は、下記2つの実施例群、すなわち、

実施例群④

薬物溶液として、VIE-GLUを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、VIE-GLUの量が100 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与する群（14個体）、

実施例群⑤

薬物溶液として、VIE-MANを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、VIE-MANの量が100 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与する群（12個体）、

に分け、それぞれ実施例1における実施例群①、②および③と同様にして、遅延型過敏症を惹起させた。

この後、対照群、実施例群④および⑤について、実

施例 1 と同様にして耳介の浮腫の測定および浮腫率の算出を行った。この結果を第 2 図に示す。

第 2 図から明らかなように、実施例群④および⑤の浮腫率は対照群の浮腫率よりも有意に低いものであり、V I E - G L U および V I E - M A N は遅延型過敏症の予防治療効果に優れていることが確認された。

なお、実験群④および⑤のいずれにおいても、体重減少等の副作用は認められなかった。

実施例 3 および比較例 2

まず、体重が 1 8 0 ～ 2 2 0 g の S D 系雄性ラットを 2 0 個体用意した。また、I g E 抗体-抗原媒介性免疫応答を惹起させるための抗原として、ラット 1 個体につき 1 mg の卵白アルブミンを用意し、さらに、免疫助成剤（アジュバント）として、ラット 1 個体につき 2 0 mg の水酸化アルミニウムと 0. 6 ml の百日咳ワクチンとからなる混合物を用意した。

次に、各ラットの 4 肢の足蹠皮内に上述の抗原およびアジュバントを均等に投与して、感作した。

感作から 2 4 時間後に、各ラットの 4 肢の浮腫を容積法により測定してそれぞれの浮腫率（単位：％）を求め、群としての浮腫率の平均がほぼ同じとなるように 1 群 5 個体として 4 群に分けた。

この後、4 群のうちの 1 つの群は対照群とし、この群の各個体には、群分けした日から 1 1 日間連続して、1 0 % ニッコール（N i k k o l : 商品名、日光ケミ

カル（糊製の溶解補助剤）含有生理食塩水を腹腔内投与し、群分けした日から15日目に各個体の血清を採取して、48時間ホモログス（homologous）PCA反応（受動皮膚アナフィラキシー反応）を指標として、血清中のIgE抗体量を測定した。なお、IgE抗体量の測定は、陽性（直径5mm以上の青斑）を示す血清の最大希釈倍率（単位：%）で示した。この結果を表-1に示す。

残りの3群のうちの2つ群は実施例群⑥、⑦とし、実施例群⑥の各個体には、群分けした日から11日間連続して、VIE-MANを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、VIE-MANの量が30mg/kg/日となる割合で腹腔内投与し、実施例群⑦の各個体には、群分けした日から11日間、一日おきに（投与日数：6日）、VIE-MANを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、VIE-MANの量が100mg/kg/日となる割合で腹腔内投与した。そして、群分けした日から15日目に各ラットの血清を採取し、対照群と同様にして血清中のIgE抗体量を測定した。この結果も表-1に示す。

4群のうちの残りの1群は比較例群⑤とし、この群の各個体には、群分けした日から11日間連続して、副腎皮質ホルモン剤であるヒドロコルチゾン含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、ヒドロコルチゾンの量が10mg/kg/日となる割合で腹腔内投

与し、群分けした日から15日目に各ラットの血清を採取して、実施例群⑥、⑦と同様にして血清中のIgE抗体量を測定した。この結果も表-1に示す。

(以下余白)

表 - 1

		血清中の I g E 抗体量* ¹					平均値* ²
		1	2	3	4	5	
実施例 3	VIE-MAN 投与実施例群⑥ [30mg/kg/日 (計11日)]	256	256	64	128	128	166.4
	VIE-MAN 投与実施例群⑦ [100 mg/kg/日 (計6日)]	128	64	256	128	64	128.0
	対 照 群	256	2048	258	512	512	716.8
比較例 2	ヒドロコルチゾン投与比較例群⑥ [10mg/kg/日 (計11日)]	512	1024	64	512	256	473.6

* 1 : 血清中の I g E 抗体量は、陽性 (直径 5 mm 以上の青斑) を示す血清の最大希釈倍率で表している。また、この欄中の 1 ~ 5 の数字は、群を構成するラット個体を識別するために任意に付した番号を意味する。

* 2 : 平均値は、血清中の I g E 抗体量の群としての平均値を示す。

表-1から明らかなように、実施例群⑥または⑦の I g E 抗体量の群としての平均値は、対照群の I g E 抗体量の群としての平均値よりも有意に低いものであり、V I E - M A N は、I g E 抗体の産生に対する優れた抑制作用を有していることが確認された。表-1の比較例群⑤の結果より、一方ヒドロコルチゾンの I g E 抗体の産生に対する抑制作用は、V I E - M A N に比較して弱かった。

また、いずれの実施例群⑥、⑦においても体重減少等の副作用は認められなかった。

なお、V I E - M A N に代え V I E - G L U を用いて同様の試験を行ったところ、V I E - G L U も、I g E 抗体の産生に対する優れた抑制作用を有していることが確認された。

実施例 4

まず、体重が 180～220 g の S D 系雄性ラットを 1 群 5 個体として 5 群（計 25 個体）用意し、各個体の右後肢の足蹠の大きさを測定した。また、抗原-アジュバント誘発炎症を惹起させるための抗原として、ラット 1 個体につき 0.2 mg の卵白アルブミンを用意し、さらに、免疫助成剤（アジュバント）として、ラット 1 個体につき 4 mg の水酸化アルミニウムと 0.1 ml の百日咳ワクチンとからなる混合物を用意した。

5 群のうちの 1 つの群は対照群とし、この群の各個体には、10% ニッコール（Nikkol：商品名、日光ケ

ミカル（燐製の溶解補助剤）含有生理食塩水を腹腔内投与し、10%ニコール含有生理食塩水の投与から0.5時間後に、上述の抗原およびアジュバントを右後肢の足蹠皮内に投与した。次いで、抗原およびアジュバントの投与から0.5、1、2、4、6、12、24時間後の各個体の右後肢の足蹠の浮腫を容積法により測定し、10%ニコール含有生理食塩水を投与する前の各個体の右後肢の足蹠の大きさの測定値を基に、測定時毎の群としての浮腫率の平均を求めた。この結果を第3図に示す。

残りの4群のうちの1つの群は実施例群⑧とし、この群の各個体には、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、V I E - M A Nの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与し、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液の投与から0.5時間後に、前述の抗原およびアジュバントを右後肢の足蹠皮内に投与した。この後、対照群と同様に各個体の右後肢の足蹠の浮腫を測定して、測定時毎の群としての浮腫率の平均を求めた。この結果も第3図に示す。

残りの3群は比較例群㉔、㉕および㉖とし、以下の要領で群としての浮腫率の平均を求めた。

比較例群㉔

V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液に代えて、ステロイド性抗炎症

剤（免疫抑制剤）であるヒドロコルチゾンを含むする10%ニコール含有生理食塩水溶液を、ヒドロコルチゾンの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は実施例群⑧と同様にした。

比較例群④

V I E - M A Nを含むする10%ニコール含有生理食塩水溶液に代えて、抗ヒスタミン剤であるジフェンヒドラミンを含むする10%ニコール含有生理食塩水溶液を、ジフェンヒドラミンの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は実施例群⑧と同様にした。

比較例群⑤

V I E - M A Nを含むする10%ニコール含有生理食塩水溶液に代えて、非ステロイド性抗炎症剤（解熱鎮痛消炎剤）であるインドメタシンを含むする10%ニコール含有生理食塩水溶液を、インドメタシンの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は実施例群⑧と同様にした。

これら比較例群④、⑤および⑥の結果も第3図に示す。

第3図から明らかなように、V I E - M A Nを投与した実施例群⑧の浮腫率の平均は、抗原およびアジュバントを投与した0.5時間後から既に、対照群の浮腫率の平均よりも有意に低く、V I E - M A Nは、抗原-アジュバント誘発炎症に対して優れた抑制作用を

有していることが確認された。

一方、比較例群⑨のヒドロコルチゾンおよび比較例群⑩のジフェンヒドラミンでは、抑制作用が確認されなかった。また比較例群⑪のインドメタシンでは、10 mg/kgという高用量において、抗原およびアジュバントを投与した2時間後から有意な抑制作用が確認されたが、V I E - M A Nの抑制作用よりはるかに低いものであった。

これらの結果からV I E - M A Nは、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド性抗炎症剤では予防治療しにくい炎症に対しても、優れた抗炎症作用を有していることが確認された。

実施例5

まず、体重が180～220 gのSD系雄性ラットを1群5個体として4群（計20個体）用意し、各個体の右後肢の足蹠の大きさを測定した。また、抗原－アジュバント誘発炎症を惹起させるための抗原として、ラット1個体につき0.2 mgの卵白アルブミンを用意し、さらに、免疫助成剤（アジュバント）として、ラット1個体につき4 mgの水酸化アルミニウムと0.1 mlの百日咳ワクチンとからなる混合物を用意した。

4群のうちの1つの群は対照群とし、実施例4における対照群と同様にして、群としての浮腫率の平均を求めた。この結果を第4図に示す。

残りの3群は実施例群⑨、⑩および⑪とし、以下の

要領で群としての浮腫率の平均を求めた。

実施例群⑨

10%ニコール含有生理食塩水に代えて、V I E - G L Uを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - G L Uの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

実施例群⑩

10%ニコール含有生理食塩水に代えて、V I E - G A Lを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - G A Lの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

実施例群11

10%ニコール含有生理食塩水に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

これら実施例群⑨、⑩および⑪の結果も第4図に示す。

第4図から明らかなように、V I E - G L Uを投与した実施例群⑨の浮腫率の平均は、抗原およびアジュバントを投与した0.5時間後から既に、対照群の浮腫率の平均よりも有意に低く、V I E - G L Uは、抗

原-アジュバント誘発炎症に対してV I E-M A Nとほぼ同等の優れた抑制作用を有していることが確認された。また、V I E-G A Lを投与した実施例群⑩の浮腫率の平均も、抗原およびアジュバントを投与した0.5時間後から既に、対照群の浮腫率の平均よりも低く、V I E-G A Lも、抗原-アジュバント誘発炎症に対して優れた抑制作用を有していることが確認された。

実施例6

まず、体重が180～220gのSD系雄性ラットを24個体用意し、各個体の右後肢の足蹠の大きさを測定した。また、アジュバント関節炎を惹起させるための物質として、ラット1個体につき0.05mlのフロイント完全アジュバント [商品名: ADJUVANT COMPLETE FREUND、ディフコ (Difco) 社製] を用意した。

次に、各個体の右後肢の足蹠皮内に上述のフロイント完全アジュバントを投与し、投与から24時間後に、各個体の右後肢の浮腫を容積法により測定してそれぞれの浮腫率を求め、群としての浮腫率の平均がほぼ同じとなるように1群6個体として4群に分けた。

この後、4群のうちの1つの群は対照群とし、この群の各個体には、群分けした日から22日間連続して、10%ニコール含有生理食塩水を腹腔内投与し、10%ニコール含有生理食塩水投与後の各個体の右後

肢足蹠の浮腫を容積法により毎日測定して、フロイント完全アジュバント投与前の各個体の右後肢足蹠の大きさの測定値を基に、測定日毎の群としての浮腫率の平均を求めた。この結果を第5図に示す。

残りの3群のうちの2つの群は実施例群②および③とし、以下の要領で群としての浮腫率の平均を求めた。

実施例群②

10%ニコール含有生理食塩水に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が10 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

実施例群③

10%ニコール含有生理食塩水に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が30 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

これら実施例群②および③の結果も第5図に示す。

残りの1群は比較例群①とし、10%ニコール含有生理食塩水に代えて、非ステロイド性抗炎症剤（解熱鎮痛消炎剤）であるインドメタインを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、インドメタシンの量が10 mg/kg/日となる割合で腹腔内投与した以外は実施例群②、③と同様にして、群としての浮腫率

の平均を求めた。この比較例群①の結果も第5図に示す。

第5図から明らかなように、V I E - M A Nを投与した実施例群②および③の浮腫率の各平均は、対照群の浮腫率の平均よりも有意に低く、V I E - M A Nは、フロイント完全アジュバント投与から14日目までの急性炎症および17日目からのアジュバント関節炎の双方に対して、用量依存的に優れた抑制作用を示すことが確認された。

一方比較例群①のインドメタシンでも、10 mg/kg/日という高用量において、急性炎症およびアジュバント関節炎の双方に対して抑制作用を示すことが確認されたが、V I E - M A Nの抑制作用よりはるかに低いものであった。

実施例7

まず、体重が180～220 gのSD系雄性ラットを1群5個体として6群（計30個体）用意し、各個体の右後肢の足蹠の大きさを測定した。

また、カラニゲン誘発炎症を惹起させるために、ラット1個体につき0.1 mlの1%λ-カラニゲン生理食塩水溶液を用意した。

6群のうちの1つの群は対照群とし、この群の各個体には、10%ニコール含有生理食塩水を腹腔内投与し、10%ニコール含有生理食塩水の投与から0.5時間後に、0.1 mlの1%λ-カラニゲン生理食塩

水溶液を右後肢の足蹠皮内に投与した。次いで、0.1 mlの1%λ-カラニゲン生理食塩水溶液の投与から0.5、1、2、3、4時間後の各個体の右後肢の足蹠の浮腫を容積法により測定し、10%ニッコール含有生理食塩水を投与する前の各個体の右後肢の足蹠の大きさの測定値を基に、測定時毎の群としての浮腫率の平均を求めた。この結果を第6図に示す。

残りの5群のうちの3つの群は実施例群④、⑤および⑥とし、以下の要領で群としての浮腫率の平均を求めた。

実施例群④

10%ニッコール含有生理食塩水溶液に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニッコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が10 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

実施例群⑤

10%ニッコール含有生理食塩水溶液に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニッコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が30 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

実施例群⑥

10%ニッコール含有生理食塩水溶液に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニッコール含有

生理食塩水溶液を V I E - M A N の量が 1 0 0 mg / kg となる割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にした。

これら実施例群 ④、⑤および⑥の結果も第 6 図に示す。

残りの 2 群は比較例群 ⑧および⑨とし、以下の要領で群としての浮腫率の平均を求めた。

比較例群 ⑧

V I E - M A N を含有する 1 0 % ニッコール含有生理食塩水溶液に代えて、ステロイド性抗炎症剤（免疫抑制剤）である酢酸コルチゾンを含む 1 0 % ニッコール含有生理食塩水溶液を、酢酸コルチゾンの量が 1 0 mg / kg となる割合で腹腔内投与した以外は実施例群 ④、⑤、⑥と同様にした。

比較例群 ⑨

V I E - M A N を含有する 1 0 % ニッコール含有生理食塩水溶液に代えて、非ステロイド性抗炎症剤（解熱鎮痛消炎剤）であるインドメタシンを含む 1 0 % ニッコール含有生理食塩水溶液を、インドメタシンの量が 1 0 mg / kg となる割合で腹腔内投与した以外は実施例群 ④、⑤、⑥と同様にした。

これら比較例群 ⑧および⑨の結果も第 6 図に示す。

第 6 図から明らかなように、V I E - M A N を投与した実施例群 ④、⑤および⑥の浮腫率の各平均は、1

% λ -カラニゲン生理食塩水溶液を投与した0.5時間後から既に、対照群の浮腫率の平均よりも有意に低く、V I E - M A Nは、用量依存的にカラニゲン誘発炎症に対して優れた抑制作用を示すことが確認された。

一方、比較例群⑧の酢酸コルチゾンおよび比較例群⑨のインドメタシンでも、10 mg/kgという高用量において、1% λ -カラニゲン生理食塩水溶液抗原を投与した0.5時間後から有意な抑制作用が認められたが、V I E - M A Nの抑制作用より低いものであった。

実施例8

まず、体重が180～220 gのSD系雄性ラットを15個体用意し、各個体とも24時間絶食させた後に1群5個体として3群に分けた。

この後、1つの群は対照群として腹腔内に10%ニコール含有生理食塩水溶液を投与し、投与16時間後にエーテル致死させて胃を摘出して、胃内に生理食塩水10 mlを注入した後、1%ホルマリン液中に10分間浸漬して固定し、胃を大湾に沿って切開して、解剖顕微鏡下($\times 10$)に腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さ(mm)を測定し、5個体の長さの平均値を潰瘍係数とした。

また、残りの2群のうちの1つの群は実施例群⑦とし、10%ニコール含有生理食塩水溶液に代えて、V I E - M A Nを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液をV I E - M A Nの量が300 mg/kgとな

る割合で腹腔内投与した以外は対照群と同様にして、潰瘍係数を求めた。

残りの1群は比較例群①とし、10%ニコール含有生理食塩水溶液に代えて、非ステロイド性抗炎症剤（解熱鎮痛消炎剤）であるインドメタシンを含有する10%ニコール含有生理食塩水溶液を、インドメタシンの量が20 mg/kgとなる割合で腹腔内投与した以外は実施例群⑦と同様にして、潰瘍係数を求めた。

これらの結果を第7図に示す。

第7図から明らかなように、V I E - M A Nを投与した実施例群⑦では対照群と同様に粘膜潰瘍が全く認められず、V I E - M A Nは消化器系に対する副作用がないことが確認された。

一方、インドメタシンを投与した比較例群①では、投与量が20 mg/kgとV I E - M A Nに比べてはるかに少ないにも拘らず、潰瘍係数が約30 mmと高く、消化器系に対して強い副作用を有している。

なお、V I E - M A Nに代えて、V I E - G L U及びV I E - G A Lを用いた副作用試験でも、V I E - M A Nとほぼ同様の結果が得られた。

以上説明したことをまとめると以下の通りである。

(1) 本発明の遅延型過敏症予防治療薬は、遅延型過敏症の予防治療剤として利用されてきた従来の薬剤より優れた予防治療効果を有しており、かつ副作用も弱い。

したがって本発明を実施することにより、遅延型過敏症をより効果的に予防治療することが可能となる。

(2) 本発明の I g E 抗体産生抑制剤は、I g E 抗体の産生に対する優れた抑制作用を有している。

したがって本発明を実施することにより、I g E 抗体-抗原媒介性免疫応答に起因する疾患を根本的に治療することが可能となる。

(3) 本発明の抗炎症剤は、従来の非ステロイド性抗炎症剤やステロイド性抗炎症剤では予防治療しにくい炎症も含め、広く炎症に対して優れた抗炎症作用を示し、かつ消化器系に対する副作用が無い。

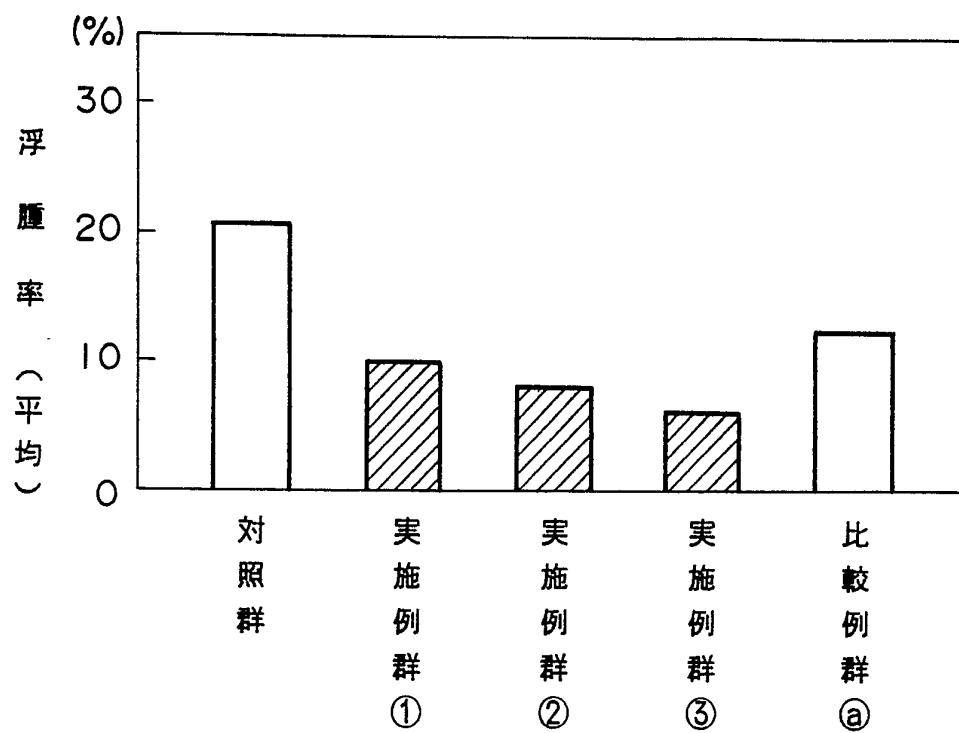
したがって本発明を実施することにより、各種の炎症をより安全に、また効果的に予防治療することが可能となる。

請求の範囲

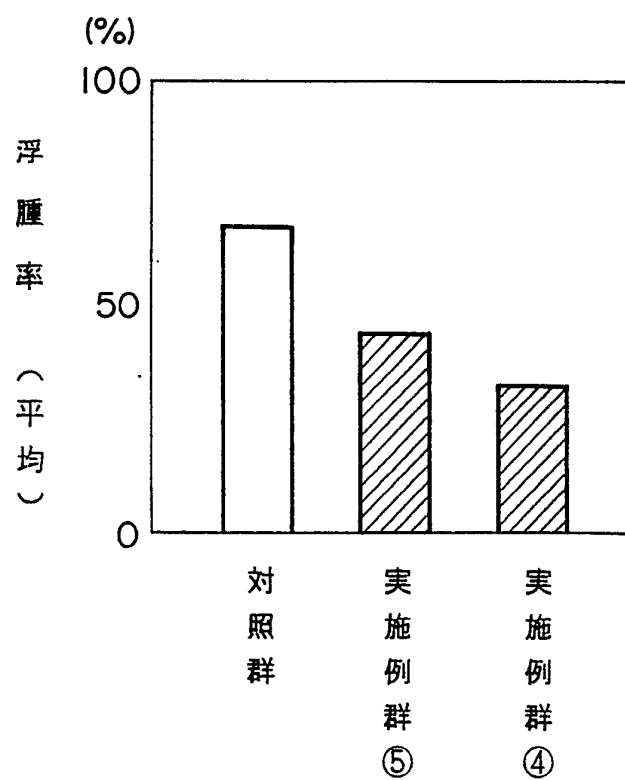
1. α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とすることを特徴とする遅延型過敏症予防治療剤。
2. α -トコフェリルグリコシドが、dl- α -トコフェリル- α -D-マンシド又はdl- α -トコフェリル- β -D-グルコシドである、請求の範囲第1項に記載の遅延型過敏症予防治療剤。
3. α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つの物質を有効成分とすることを特徴とする免疫グロブリンE抗体産生抑制剤。
4. α -トコフェリルグリコシドが、dl- α -トコフェリル- α -D-マンシド又はdl- α -トコフェリル- β -D-グルコシドである、請求の範囲第3項に記載の免疫グロブリンE抗体産生抑制剤。
5. α -トコフェリルグリコシドから選択される少なくとも1つ物質を有効成分とすることを特徴とする抗炎症剤。
6. α -トコフェリルグリコシドが、dl- α -トコフェリル- α -D-マンノシド、dl- α -トコフェリル- β -D-グルコシドおよびdl- α -トコフェリル- β -D-ガラクトシドからなる群から選択される、請求の範囲第5項に記載の抗炎症剤。

1/6

第 1 図

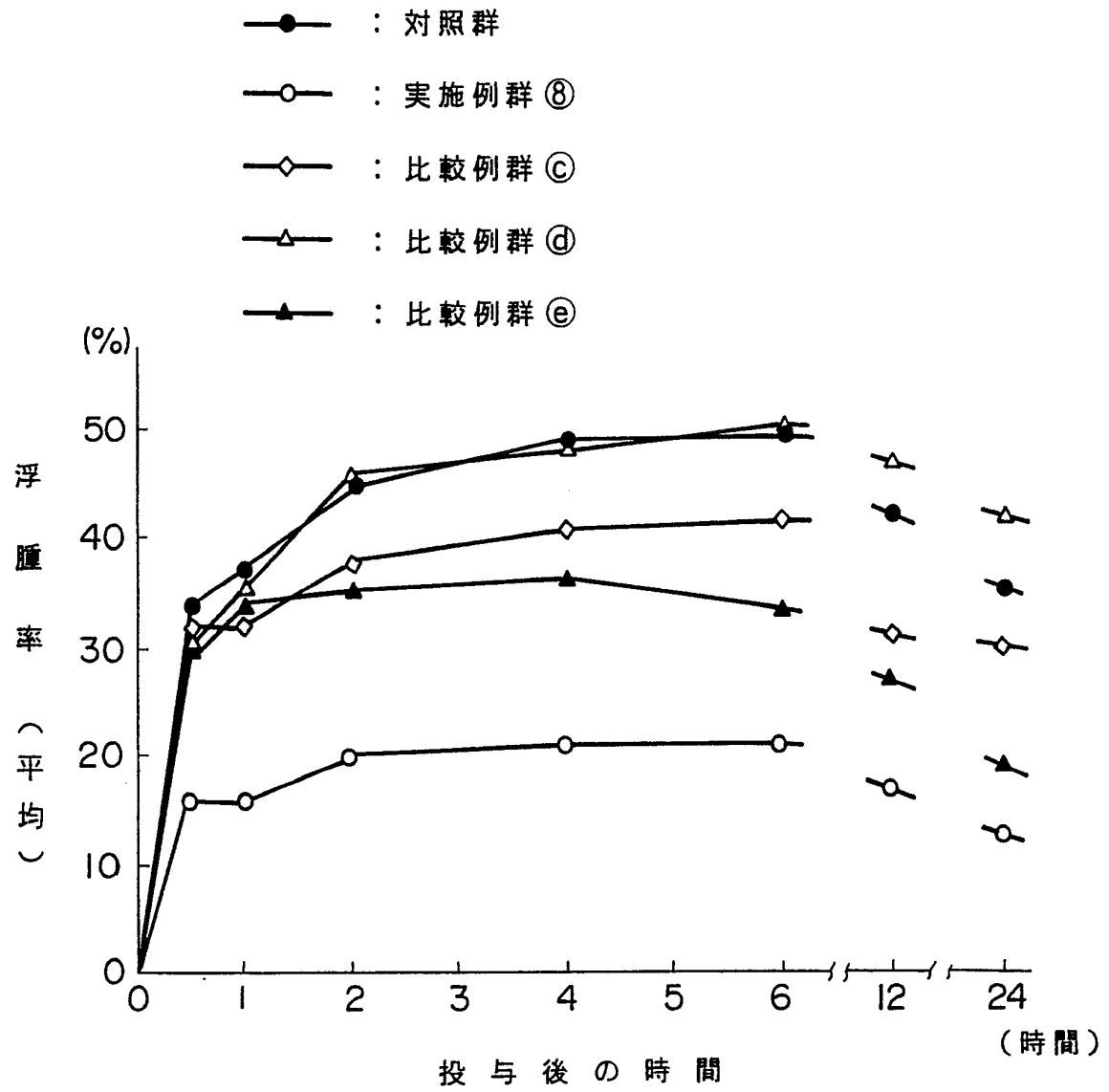


第 2 図



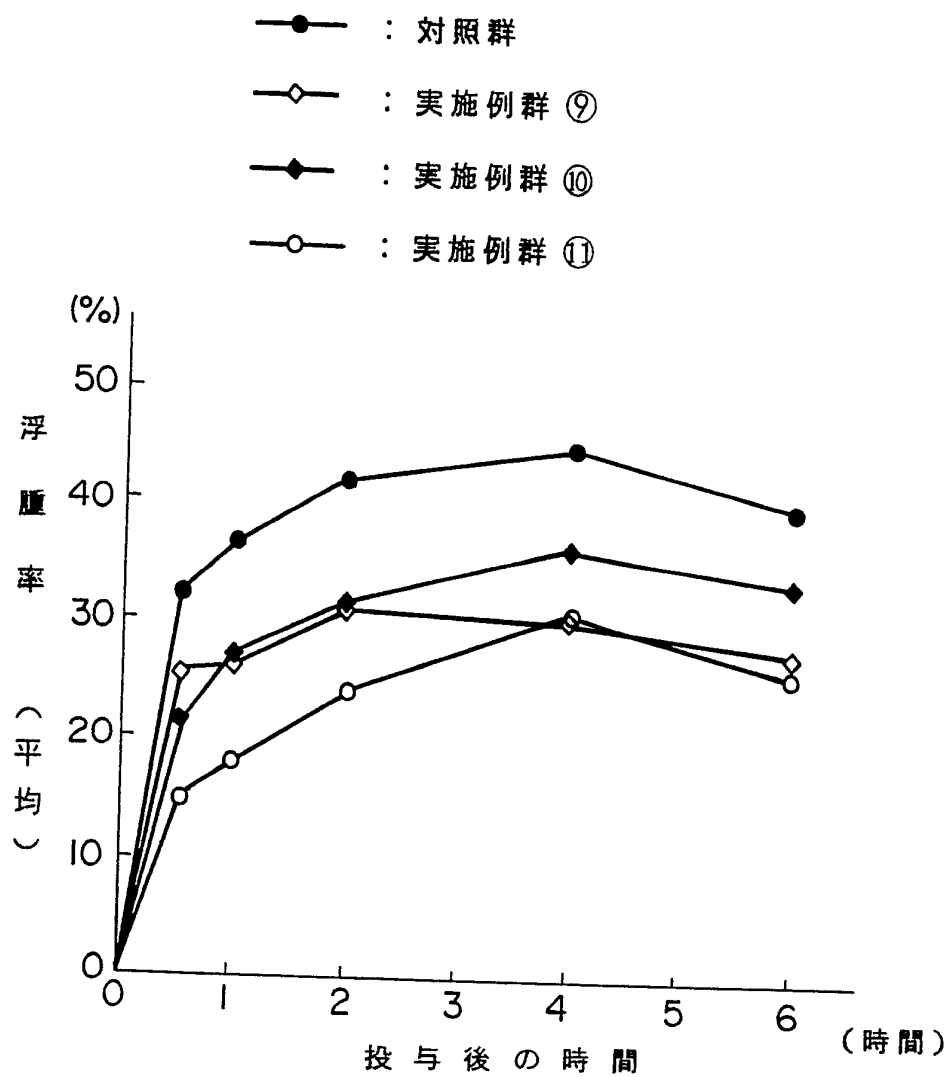
2/6

第 3 図



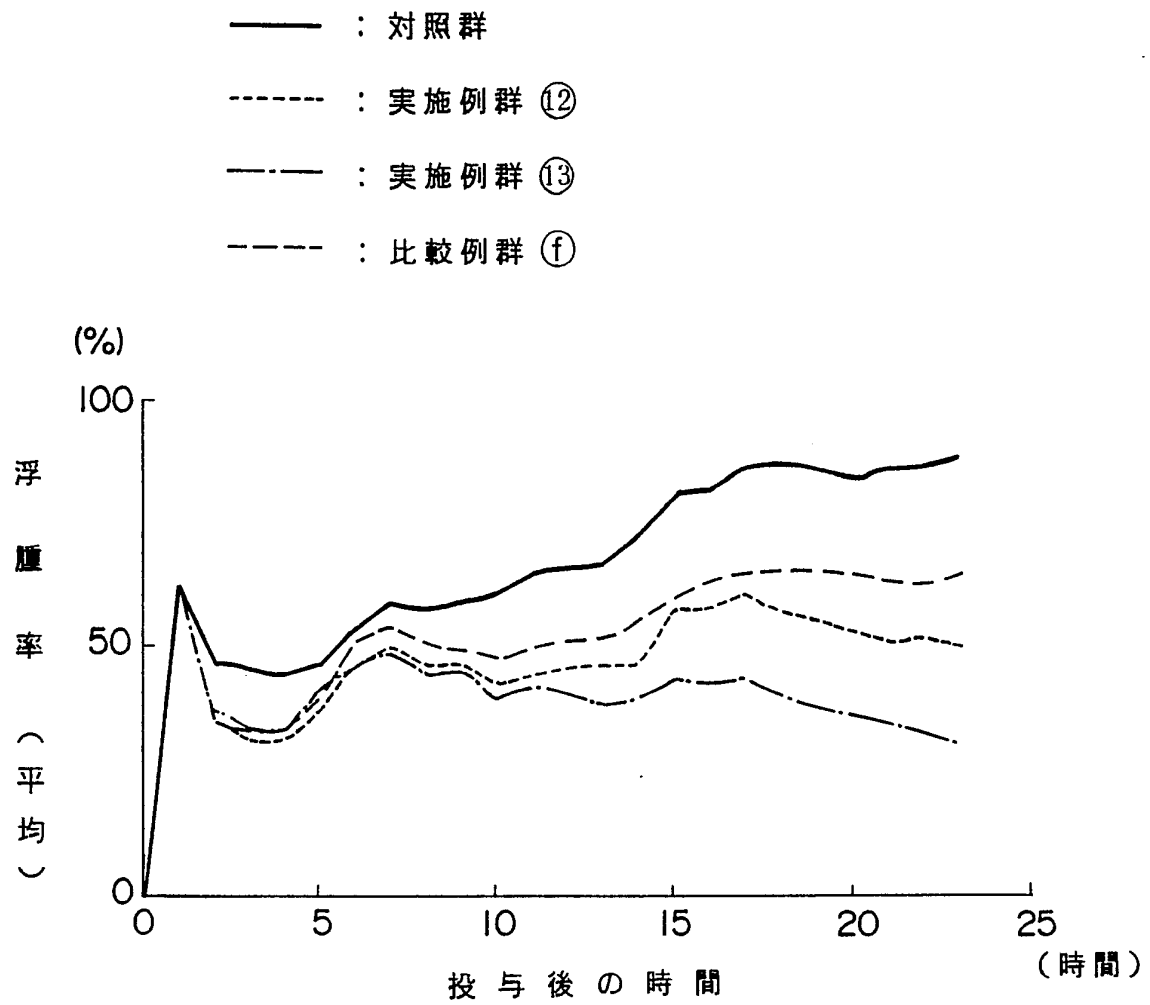
3/6

第 4 図



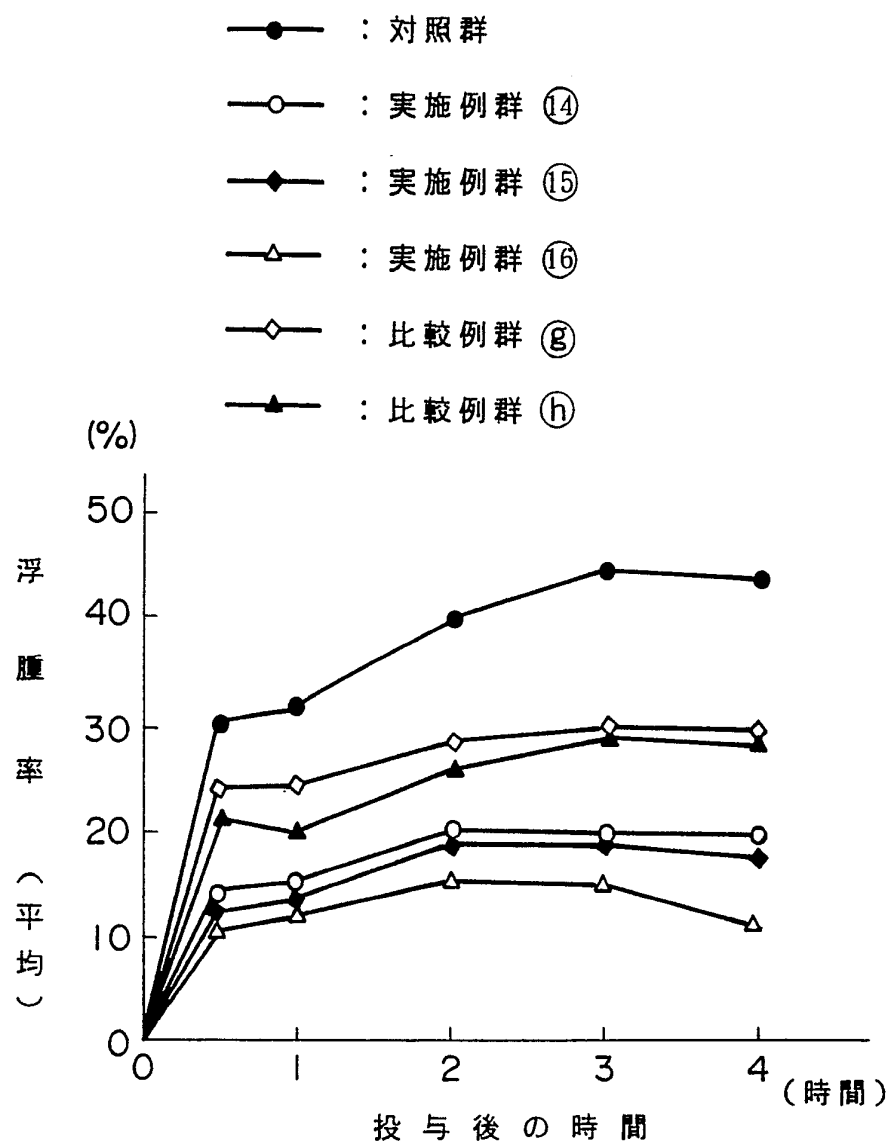
4/6

第 5 図



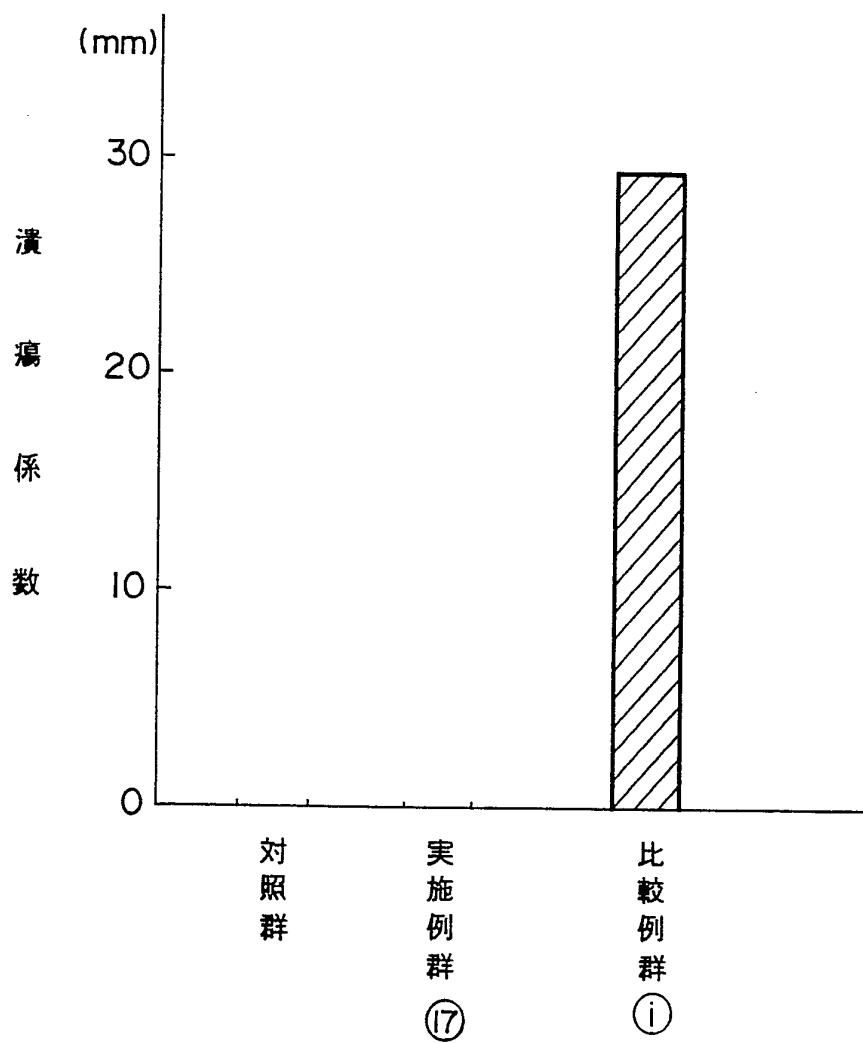
5/6

第 6 図



6/6

第 7 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01450

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl⁵ A61K31/70//C07H17/065														
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: none;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding-top: 10px;">IPC</td> <td style="border: none; padding-top: 10px;">C07H17/06-065, A61K31/355, 31/70</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07H17/06-065, A61K31/355, 31/70								
Classification System	Classification Symbols													
IPC	C07H17/06-065, A61K31/355, 31/70													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: small;">Category [*]</th> <th style="width: 60%; font-size: small;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; font-size: small;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>JP, A, 61-130229 (Sunstar Inc.), June 18, 1986 (18. 06. 86) & Chemical Abstracts 105(20):178449c</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>EP, A2, 169716 (Sunstar Inc.), January 29, 1986 (29. 01. 86) & JP, A, 61-30594 & Chemical Abstracts 104(24):213266u</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>JP, A, 60-56994 (Sunstar Inc.), April 2, 1985 (02. 04. 85) & Chemical Abstracts 104(5):34290a</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	JP, A, 61-130229 (Sunstar Inc.), June 18, 1986 (18. 06. 86) & Chemical Abstracts 105(20):178449c	1-6	X	EP, A2, 169716 (Sunstar Inc.), January 29, 1986 (29. 01. 86) & JP, A, 61-30594 & Chemical Abstracts 104(24):213266u	1-6	X	JP, A, 60-56994 (Sunstar Inc.), April 2, 1985 (02. 04. 85) & Chemical Abstracts 104(5):34290a	1-6
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
X	JP, A, 61-130229 (Sunstar Inc.), June 18, 1986 (18. 06. 86) & Chemical Abstracts 105(20):178449c	1-6												
X	EP, A2, 169716 (Sunstar Inc.), January 29, 1986 (29. 01. 86) & JP, A, 61-30594 & Chemical Abstracts 104(24):213266u	1-6												
X	JP, A, 60-56994 (Sunstar Inc.), April 2, 1985 (02. 04. 85) & Chemical Abstracts 104(5):34290a	1-6												
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; font-size: x-small;"> [*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; font-size: x-small;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family													
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of the Actual Completion of the International Search January 25, 1991 (25. 01. 91) </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of Mailing of this International Search Report February 12, 1991 (12. 02. 91) </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search January 25, 1991 (25. 01. 91)	Date of Mailing of this International Search Report February 12, 1991 (12. 02. 91)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search January 25, 1991 (25. 01. 91)	Date of Mailing of this International Search Report February 12, 1991 (12. 02. 91)													
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer													

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90 / 01450

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. A 61 K 31 / 70 // C 07 H 17 / 06 5		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P O	C 07 H 17 / 06 - 06 5 , A 61 K 31 / 3 5 5 , 31 / 70	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-130229 (サンスター株式会社), 18. 6月. 1986 (18. 06. 86) & Chemical Abstracts 105 (20):178449c	1 - 6
X	EP, A2, 169716 (Sunstar Inc.). 29. 1月. 1986 (29. 01. 86) & JP, A, 61-30594 & Chemical Abstracts 104 (24):213266u	1 - 6
X	JP, A, 60-56994 (サンスター株式会社), 2. 4月. 1985 (02. 04. 85) & Chemical Abstracts 104 (5):34290a	1 - 6
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 25. 01. 91	国際調査報告の発送日 12.02.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 横 尾 俊 一	4 0 7 8 2 2 Ⓢ