

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4921165号
(P4921165)

(45) 発行日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/44	(2006. 01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 P	27/02	(2006. 01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	45/00	(2006. 01)	A 6 1 K	45/00
C O 7 D	213/75	(2006. 01)	C O 7 D	213/75
A 6 1 P	3/10	(2006. 01)	A 6 1 P	3/10

請求項の数 11 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-516027 (P2006-516027)
(86) (22) 出願日	平成16年6月22日 (2004. 6. 22)
(65) 公表番号	特表2008-529961 (P2008-529961A)
(43) 公表日	平成20年8月7日 (2008. 8. 7)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/006738
(87) 国際公開番号	W02005/000306
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005. 1. 6)
審査請求日	平成19年3月15日 (2007. 3. 15)
(31) 優先権主張番号	10328260. 2
(32) 優先日	平成15年6月23日 (2003. 6. 23)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)

(73) 特許権者	505473927 シュミット, カール-ゲオルグ ドイツ連邦共和国 D-O 1 3 0 9 ドレ スデン ゲーテアルレ 7
(74) 代理人	100076439 弁理士 飯田 敏三
(74) 代理人	100118131 弁理士 佐々木 渉
(74) 代理人	100131288 弁理士 宮前 尚祐
(72) 発明者	シュミット, カール-ゲオルグ ドイツ連邦共和国 D-O 1 3 0 9 ドレ スデン ゲーテアルレ 7

審査官 早乙女 智美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 視覚器官の神経変性疾患及び真性糖尿病の治療用フルピルチン製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

網膜色素変性症の治療及び / 又は予防用の薬学的製剤の製造における、フルピルチンの使用。

【請求項 2】

前記薬学的製剤が少なくとも 1 種の通常のキャリア及び / 又は少なくとも 1 種の通常の賦形剤を有する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記薬学的製剤が経口投与される、前記請求項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4】

前記薬学的製剤が錠剤の形態又はカプセルで存在する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

前記薬学的製剤が徐放性投与形態の形態で存在する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 6】

前記錠剤又はカプセルが胃液に耐えるコーティングを有する、請求項 4 又は 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記薬学的製剤が飲用液の形態で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用

。

【請求項 8】

前記薬学的製剤が発泡錠剤の形態で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

前記薬学的製剤が、パッチ、点眼液、眼軟膏、輸液、坐剤、ゲル、及び / 又はオキュサートの形態で存在する、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 10】

網膜色素変性症の治療及び / 又は予防用の、フルピルチン及び少なくとも 1 種のさらなる活性成分を含む組み合わせ製剤。

10

【請求項 11】

網膜色素変性症の治療及び / 又は予防用の組み合わせ製剤の製造における、フルピルチン及び少なくとも 1 種のさらなる活性成分の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

一部の先行技術にフルピルチンを含有する製剤がある。そのような製剤は、例えば、耳鳴り (WO 02 / 15907)、バッテン病 (Batten-Krankheit) (WO 01 / 39760)、線維筋痛症 (WO 00 / 59487) の治療に、アポトーシス及び壊死による細胞破壊 (WO 97 / 49398) に対して、造血細胞系の障害 (WO 97 / 17072) に対して、鎮痛薬 (WO 97 / 14415) として、神経変性疾患 (WO 95 / 05175) に対して、クロイツフェルト - ヤコブ病 (Molecule of the Month, May 2001) に対して、又は消炎薬 (DE 1795858) として用いられる。DE 3133519 は、概して、フルピルチン薬物に言及している。

20

【0002】

DE 196 25 582 A1 は、高い非生理的細胞死率を含む疾患の予防及び治療用薬物の製造における、フルピルチン又はその塩の使用を開示する。これら疾患は、一方では、例えば、機械的、熱的、毒性、又は放射線損傷に続く局所的代謝破壊の最も深刻な結果としての局所的組織壊死に伴う疾患であると理解される。細胞死は身体において様々な形で起こり得る。アポトーシス (プログラムされた細胞死) は細胞破壊の能動的プロセスを構成する一方で、壊死は特に細胞膜に対する非特異的損傷の結果である。DE 196 25 582 A1 はさらに、プログラムされた細胞死が約 240 のアミノ酸から成る 25 kDa の膜タンパク質 (membraneständiges Protein) である Bcl-2 により阻害され得ることを記載している。実施例では、Bcl-2 の発現におけるフルピルチンの影響が調査されており、フルピルチンで処理されていた細胞が Bcl-2 に対する抗体での染色パターンを際立ってより強く示すことが観測された。DE 196 25 582

30

A1 の発明者らは、これにより、フルピルチンが Bcl-2 発現を誘導すると結論づけている。

【0003】

DE 196 25 582 A1 は、アポトーシスが視覚器官で役割を果たしているかもしれないことは開示していない。

40

【0004】

DE 43 27 516 A1 は、神経変性疾患、脳虚血、及びてんかん発作におけるフルピルチンの使用を記載している。

【0005】

著者のナッシュ (Nash) 及びその同僚らは、ラットで、虚血に続く網膜神経節細胞への損傷をフルピルチンが防ぐことができるかどうかを調査するために研究を行った。ナッシュらが用いたモデルでは、眼中圧の大規模な増加 (1 時間で 120 mmHg) が血液供給の完全な停止をもたらし、酸素及び栄養の完全な欠乏を導く。この状態が虚血として示される。狭隅角緑内障の場合のいわゆる緑内障発作以外には、そのような大規模な圧増加に相

50

当するものは人間では存在しない。狭隅角緑内障では、水性流体の排液管が遮断されるが、この場合、代表的な圧力の値は50～80 mmHgの範囲である。人間でのそのようなまれな虚血が未処置のままであると、24～48時間以内に失明する。フルピルチンがラット網膜の神経節細胞死を軽減させるかもしれないというナッシュらにより開示された発見は、人間に当てはめることはできない。なぜなら、試験条件は、極端な実験的状況で選択されたからである。したがって、どのような方法においても、ナッシュらは人間での使用を推測してはいない(Nash et al., Brain Research 856(2000), 236-239)。

【発明の開示】

【0006】

10

驚くべきことに、フルピルチンを含有する製剤が、緑内障などの視覚器官の神経変性疾患(緑内障の場合、細胞死の機構)、又は真性糖尿病及び黄斑症、特に加齢に伴う黄斑症、さらには遺伝に関連した黄斑症、網膜色素変性症、ならびに視覚器官のアポトーシスにも使用され得ることが見いだされた。

【0007】

したがって、本発明の一つの実施態様は、フルピルチンの含有を特徴とする、視覚器官の神経変性疾患に対する薬学的製剤に関する。

【0008】

本発明による薬学的製剤は、緑内障、真性糖尿病及び/又は糖尿病網膜症に対して提供され得る。

20

【0009】

本発明のさらなる実施態様は、フルピルチンの含有を特徴とする、黄斑症、特に加齢に伴う黄斑症、糖尿病黄斑症、さらには遺伝に関連した黄斑症に対する薬学的製剤に関する。

【0010】

本発明のさらなる実施態様は、フルピルチンの含有を特徴とする、網膜色素変性症に対する薬学的製剤に関する。

【0011】

本発明のさらなる実施態様は、フルピルチンの含有を特徴とする、視覚器官のアポトーシスに対する薬学的製剤に関する。

30

【0012】

本発明による薬学的製剤は、少なくとも1種の通常のキャリア及び/又は少なくとも1種の通常の賦形剤を含有して提供され得る。

【0013】

本発明による薬学的製剤は、経口投与形態を特徴とし得る。

【0014】

そのうえさらに、本発明による製剤は、錠剤の形態又はカプセルで提供されることを特徴とし得る。

【0015】

そのうえさらに、本発明による製剤は、徐放性投与形態で提供されることを特徴とし得る。

40

【0016】

そのうえさらに、本発明による製剤は、胃液に耐えるコーティングを有する、錠剤の形態又はカプセルで提供されることを特徴とし得る。

【0017】

そのうえさらに、本発明による製剤は、飲用液の形態で提供されることを特徴とし得る。

【0018】

そのうえさらに、本発明による製剤は、発泡錠剤の形態で存在することを特徴とし得る。

50

【 0 0 1 9 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、経皮治療系、特にパッチの形態で提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 0 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、液滴、特に点眼液の形態で使用する溶液として提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 1 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、軟膏、特に眼軟膏の形態で提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 2 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、輸液の形態で提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 3 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、坐剤の形態で提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 4 】

そのうえさらに、本発明による製剤は、ゲルの形態で提供されることを特徴とし得る。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらなる実施態様は、視覚器官の神経変性疾患の治療における、フルピルチン又は製剤の使用に関する。

【 0 0 2 6 】

したがって、本発明によるフルピルチン又は製剤は、緑内障、真性糖尿病及び／又は糖尿病網膜症の治療に使用され得る。

【 0 0 2 7 】

そのうえさらに、本発明のさらなる実施態様は、黄斑症、特に加齢に伴う黄斑症、糖尿病黄斑症、さらには遺伝に関連した黄斑症の治療における、本発明によるフルピルチン又は製剤の使用に関する。

【 0 0 2 8 】

本発明のさらなる実施態様は、フルピルチンの含有を特徴とする、網膜色素変性症に対する薬学的製剤に関する。

【 0 0 2 9 】

最後に、本発明は、視覚器官のアポトーシスの治療における、本発明によるフルピルチン又は製剤の使用に関する。

【 0 0 3 0 】

そのうえさらに、本発明は、治療及び／又は予防用の、フルピルチンの、及びまたフルピルチンと少なくとも1種のさらなる活性成分との組み合わせ製剤の新規使用を提案することを目的とする。

【 0 0 3 1 】

本発明に従って、その問題は、本明細書中以下で記載される本発明の具体的な実施態様で解決される。

【 0 0 3 2 】

したがって、一つの実施態様において、本発明は、真性糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、遺伝に関連した黄斑症、視覚器官のアポトーシス、及び／又はヒト緑内障の治療及び／又は予防用の薬学的製剤の製造における、フルピルチンの使用に関する。

【 0 0 3 3 】

真性糖尿病及び糖尿病関連疾患の予防及び／又は治療においてフルピルチンを使用することは特に有利であることが見いだされた。

【 0 0 3 4 】

ヒト緑内障は、高圧又は低圧緑内障、特に開放隅角緑内障であり得る。

【 0 0 3 5 】

これまでに、開放隅角緑内障に関して、一般的に認められる動物については開発されてこなかった。ナッシュらの文献に開示されているいわゆる「虚血モデル」では、目の構造

10

20

30

40

50

に対する全ての血液供給が停止しており、比較研究に適さないため、人間に当てはめることができない。そのモデルでは、120 mmHg が1時間加えられ、これはすなわち平均動脈圧より120 mmHg 高く、これは極度の非生理的圧である。この極度の非生理的圧はただちに虚血をもたらす、そして短時間のうちに、酸素及び栄養の完全な欠乏のため、眼中の多くの細胞の破壊をもたらす。例えば、角膜内皮、小柱網、虹彩、毛様体、網膜、網膜色素上皮、そして脈絡膜もこれにより影響を及ぼされる。

【0036】

これと対照的に、治療前の開放隅角緑内障の場合の眼内圧は、一般に30 mmHg 未満である。正常圧緑内障の場合、開放隅角緑内障は本発明に従ってフルピルチンの使用により同様に予防又は治療され得るが、眼内圧はちょうど21 mmHg という値より低くさえあり、これは10 ~ 21 mmHg という正常値の範囲内である。緑内障、特に開放隅角緑内障は、網膜性疾患というよりもむしろ視神経又は視神経円板の疾患とみなされるので、治療及び/又は予防は、視神経の保持に対して向けられ、網膜細胞はその次に保持される。

10

【0037】

高圧及び低圧緑内障、特に開放隅角緑内障を、フルピルチンで治療することは特に有利であることが見いだされた。フルピルチンが組み合わせ製剤で他の薬物と一緒に投与された場合、これらの緑内障の治療に特に驚くべき効果を達成することが可能であった。その場合、血圧降下薬物、血流促進薬物、ビタミン製剤、微量元素、ミネラル、及びフリーラジカル捕捉剤が特に有利であることが見いだされた。開放隅角緑内障の場合（治療前の眼内圧は通常30 mmHg 未満であり、正常圧緑内障の場合、21 mmHg 未満、治療した場合、初期値より少なくとも30%低い）、狭隅角緑内障と対照的に、水性液体の排液は遮断されず、したがって血液供給は減少しないか又は完全に阻止されることもない。したがって、開放隅角緑内障の経過は数年にわたる。

20

【0038】

真性糖尿病、網膜色素変性症の場合の糖尿病網膜症、また、黄斑変性症の場合、眼内圧は通常、正常であり（21 mmHg 未満）、したがってこれらの疾患は眼内圧の大規模な増加の結果として発生しない。そのかわり糖及び/又はインシュリン代謝の破壊が真性糖尿病及び糖尿病網膜症の原因となる。黄斑変性症は網膜色素上皮の機能的障害であり、場合によっては新規血管の形成（血管新生）を伴うが、一方、網膜色素変性症、及び網膜色素変性症の場合の黄斑変性症の場合、原因は通常、網膜色素上皮の遺伝に関連した破壊である。これらの疾患の経過もまた、数年にわたる。

30

【0039】

そのうえさらに、本発明による使用における薬学的製剤は少なくとも1種の通常のキャリア及び/又は少なくとも1種の通常の賦形剤を含む。

【0040】

薬学的製剤は、特に、経口投与され得る。その手段により、注射又は目の直接治療といった、患者にとって不快な投与形態は、効果的に回避され得る。

【0041】

好適な実施態様において、薬学的製剤は、錠剤の形態又はカプセルで存在する。

40

【0042】

また、徐放性投与形態の薬学的製剤が好ましい。徐放性投与形態は、患者の体内での活性成分の放出が連続的に起こり、長時間にわたって拡散するという特別の利点を有する。したがって、初期での「過量」（しかしながらこれはその後明らかに減少していく）を効果的に回避することが可能である。

【0043】

そのうえさらに、錠剤又はカプセルは、胃液に耐えるコーティングを有し得る。

【0044】

薬学的製剤はまた、飲用液の形態で存在し得る。

【0045】

50

そのうえさらに、薬学的製剤は発泡錠剤の形態で存在し得る。

【0046】

また、経皮治療系、特にパッチ、液滴の形態で使用する溶液、軟膏、特に眼軟膏、輸液、坐剤、ゲル、及び／又は薬物キャリア、特にオキュサート(ocuser t)の形態で存在する薬学的製剤が好ましい。

【0047】

薬物キャリア(オキュサート)は、結膜に直接置かれて定常的にフルピルチンを、そしてまた、場合によっては、さらなる活性成分も同様に定常的に放出するが、実際に有益であることが見いだされた。

【0048】

本発明はまた、真性糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、遺伝に関連した黄斑症、視覚器官のアポトーシス、及び／又はヒト緑内障の治療及び／又は予防用の、フルピルチン及び少なくとも1種のさらなる活性成分を含む組み合わせ製剤に関する。

【0049】

最後に、フルピルチン及び少なくとも1種のさらなる活性成分は、真性糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑症、遺伝に関連した黄斑症、視覚器官のアポトーシス、及び／又はヒト緑内障の治療及び／又は予防用の組み合わせ製剤の製造において使用され得る。

【0050】

本発明は、実施例によりさらに詳細に説明されるだろう。

【実施例】

【0051】

実施例1(緑内障)

カタドロン(Katadolon)カプセルを用いた。

成分：マレイン酸フルピルチン

リン酸水素カルシウム

コポビドン(Copovidon)

ステアリン酸マグネシウム

コロイド状シリカ

ゼラチン

着色料：E 171、E 172

ドデシル硫酸ナトリウム

【0052】

進行性緑内障を13年以上患っている男性患者で治療を行った。この患者は伝統的な治療を受けており、ろ過手術を受けた。

【0053】

伝統的な治療を続けながら、患者を上記の製剤で6年間治療した。その期間中、所見での悪化は生じなかった。したがって、治療は緑内障の進行を食い止めた。

【0054】

実施例2(緑内障)

上記のカプセル剤を用いた。

進行性緑内障を15年以上患っている女性患者で治療を行った。この患者は伝統的な治療を受けていた。

【0055】

伝統的な治療を続けながら、患者を上記の製剤で5年間治療した。その期間中、所見での悪化は生じなかった。したがって、治療は緑内障の進行を食い止めた。

【0056】

実施例3(進行性糖尿病網膜症を伴う進行性真性糖尿病)

上記のカプセル剤を用いた。

進行性糖尿病網膜症を伴う進行性真性糖尿病を26年以上患っている男性患者で治療を行った。この患者は伝統的な治療を受けており、そして網膜のレーザー治療を繰り返し受

10

20

30

40

50

けていた。

伝統的な治療を続けながら、患者を上記の製剤で4年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は真性糖尿病及び糖尿病網膜症の進行を食い止めた。

【0057】

次いで、伝統的な治療を続けながら、患者を、フルピルチン及びビタミンCを含有する組み合わせ製剤で2年間治療した。その期間中、所見で顕著な改善が生じた。したがって、併用療法は、真性糖尿病及び糖尿病網膜症の進行を食い止めるだけでなく、それらを顕著に改善さえし得る。

【0058】

10

実施例4（進行性糖尿病網膜症を伴う進行性真性糖尿病）

上記のカプセル剤を用いた。

進行性糖尿病網膜症を伴う進行性真性糖尿病を22年以上患っている男性患者で治療を行った。この患者は伝統的な治療を受けており、そして中心網膜及び周辺部網膜のレーザー治療を繰り返し受けていた。

伝統的な治療を続けながら、患者を上記の製剤で7年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は真性糖尿病及び糖尿病網膜症の進行を食い止めた。

【0059】

次いで、伝統的な治療を続けながら、患者を、フルピルチン及びビタミンCを含有する組み合わせ製剤で2年間治療した。その期間中、所見で顕著な改善が生じた。したがって、併用療法は、真性糖尿病及び糖尿病網膜症の進行を食い止めるだけでなく、それらを顕著に改善さえし得る。

20

【0060】

実施例5（加齢に伴う黄斑症）

上記のカプセル剤を用いた。

進行性の加齢に伴う黄斑症を6年以上患っている女性患者で治療を行った。この患者は斑点のレーザー治療を受けていた。

患者を上記の製剤で6.5年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は加齢に伴う黄斑症の進行を食い止めた。

30

【0061】

実施例6（加齢に伴う黄斑症）

上記のカプセル剤を用いた。

進行性の加齢に伴う黄斑症を8年以上患っている女性患者で治療を行った。患者を上記の製剤で4年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は加齢に伴う黄斑症の進行を食い止めた。

【0062】

実施例7（進行性黄斑症を伴う網膜色素変性症）

上記のカプセル剤を用いた。

進行性黄斑症を伴う網膜色素変性症を14年以上患っている女性患者で治療を行った。

40

患者を上記の製剤で4年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は、網膜色素変性症及び網膜色素変性症に関連した黄斑症の進行を食い止めた。

【0063】

実施例8（網膜色素変性症）

上記のカプセル剤を用いた。

網膜色素変性症を19年以上患っている男性患者で治療を行った。

患者を上記の製剤で7年間治療した。その期間中、所見で実質的な安定化が生じた。したがって、治療は、網膜色素変性症の進行を食い止めた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
			A 6 1 P 43/00 1 2 1

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 4 9 3 9 8 (WO, A 1)

特表平 0 9 - 5 0 1 6 6 4 (JP, A)

特開 2 0 0 1 - 0 7 2 5 9 1 (JP, A)

特開平 0 3 - 1 0 1 6 8 5 (JP, A)

特開 2 0 0 2 - 3 2 2 0 9 2 (JP, A)

国際公開第 9 5 / 0 0 5 1 7 5 (WO, A 1)

岩橋博見, マウス膵島細胞株のアポトーシスにおけるBcl-2蛋白の関与の検討, 分子糖尿病学, 1 9 9 6 年, 7, p. 131-134

OSBORNE N N, SURVEY OF OPHTHALMOLOGY, SURVEY OF OPHTHALMOLOGY INC, 1 9 9 9 年 6 月, V 43 N6 SUPPL. 1, P. S102-S128

OSBORNE N N, CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY, 米国, 1 9 9 9 年 4 月, V10 N2, P82-92
 AMBATI, J., Elevated γ -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy, Arch Ophthalmol., 1 9 9 7 年, 115(9), p. 1161-1166

OSBORNE N N, BRAIN RESEARCH, NL, 1 9 9 4 年, V667 N2, P291-294

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/44

A61P 1/00-43/00

A61K 45/00

C07D 213/75

REGISTRY(STN)

CAPLUS(STN)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)

Biosis(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)