

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-533706

(P2007-533706A)

(43) 公表日 平成19年11月22日(2007.11.22)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/58 (2006.01)	A 61 K 31/58	4 C 076
C07J 71/00 (2006.01)	C 07 J 71/00	4 C 086
A61K 9/72 (2006.01)	A 61 K 9/72	4 C 091
A61K 47/06 (2006.01)	A 61 K 47/06	
A61K 47/10 (2006.01)	A 61 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-508906 (P2007-508906)	(71) 出願人	507229021 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング N y c o m e d G m b H ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク 一グルデン-シュトラーセ 2 B y k - G u l d e n - S t r . 2, D - 7 8 4 6 7 K o n s t a n z , G e r m a n y
(86) (22) 出願日	平成17年4月19日 (2005.4.19)	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月10日 (2006.10.10)	(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(86) 國際出願番号	PCT/EP2005/051718	(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(87) 國際公開番号	W02005/102354		
(87) 國際公開日	平成17年11月3日 (2005.11.3)		
(31) 優先権主張番号	60/563,464		
(32) 優先日	平成16年4月20日 (2004.4.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 喫煙患者における呼吸器疾患の治療のためのシクレソニドの使用

(57) 【要約】

本発明は、呼吸器疾患の治療、特に喫煙している喘息患者の治療の新規方法に関する。該方法は、シクレソニドを含有する医薬組成物の投与を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

喫煙患者における呼吸器疾患の治療方法において、該患者に、シクレソニド、その製剤的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体を含有する組成物の治療学的に有効かつ薬理学的に許容可能な用量を投与することを含む方法。

【請求項 2】

用量が、20、40、60、80、100、120、140、160、180、200又は320 μg のシクレソニドを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

用量が、持続的な治療計画における日用量である、請求項1記載の方法。 10

【請求項 4】

治療期間が1日より長い、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

治療期間が1週間より長い、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

組成物が、製剤的に認容性の担体及び/又は1種以上の賦形剤を含有する、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

シクレソニドが、[11, 16(R)]-16, 17-[シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)-11-ヒドロキシ-21-(2-メチル-1-オキソプロポキシ)プレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン、[11, 16(S)]-16, 17-[シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)-11-ヒドロキシ-21-(2-メチル-1-オキソプロポキシ)プレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン、[11, 16(R, S)]-16, 17-[シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)-11-ヒドロキシ-21-(2-メチル-1-オキソプロポキシ)プレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン、16, 17-(22R)-シクロヘキシルメチレンジオキシ-11, 21-ジヒドロキシプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン、16, 17-(22S)-シクロヘキシルメチレンジオキシ-11, 21-ジヒドロキシプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン及び16, 17-(22R, S)-シクロヘキシルメチレンジオキシ-11, 21-ジヒドロキシプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオンの群から選択される、請求項1記載の方法。 30

【請求項 8】

一日一回の投与計画を含む、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

組成物が吸入による投与に適している、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

組成物が、製剤的に認容性の担体中に溶解されたシクレソニドを含む、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

組成物が、治療学的有効量のシクレソニドと、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン及びそれらの混合物から有利には選択されるヒドロフルオロカーボン噴射剤を含有し、かつ補助溶剤をシクレソニドの溶解に有効な量で含有し、場合により界面活性剤を含有するエーロゾル医薬製剤である、請求項10記載の方法。 40

【請求項 12】

補助溶剤がエタノールである、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

組成物が、シクレソニドの粒子を治療学的有効量で含有し、かつ1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン及びそれらの混合物から有利には選択されるヒドロフルオロカーボン噴射剤を含有し、かつ噴射剤に対

して0.01~5%（質量/質量）の極性補助溶剤と、場合により界面活性剤を含有するエーロゾル医薬製剤である、請求項12記載の方法。

【請求項14】

組成物が乾燥粉末であり、かつ担体がサッカライドである、請求項9記載の方法。

【請求項15】

担体がラクトースー水和物である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

臨床的状態が、喘息、夜間喘息、運動誘発性喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性で喘鳴性の気管支炎、肺気腫、気道感染症及び上部気道疾病、鼻炎、アレルギー性鼻炎及び季節性鼻炎の群から選択される、請求項15記載の方法。

10

【請求項17】

臨床的状態が軽度又は中程度の喘息である、請求項1記載の方法。

【請求項18】

シクレソニドが主にRエピマーからなる、請求項1記載の方法。

【請求項19】

患者が、年間タバコ10パック未満又は年間2パイプパック未満の喫煙歴を有する、請求項1記載の方法。

【請求項20】

患者が、年間タバコ10パック未満又は年間2パイプパック未満の喫煙歴を有し、かつ少なくとも3ヶ月の禁煙をしている、請求項19記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、呼吸器疾患の治療、特に喫煙している喘息患者の治療の新規方法に関する。

【0002】

背景技術

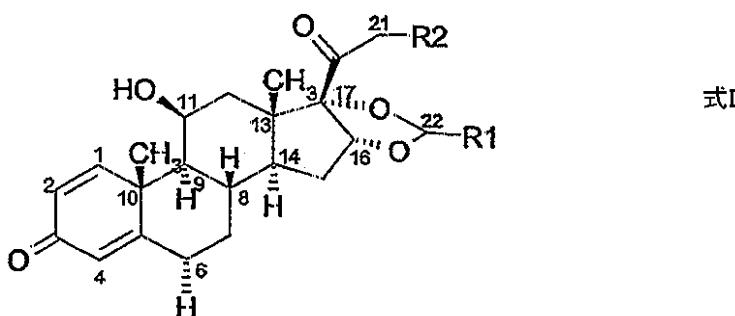
吸入コルチコステロイド剤（ICS）は、あらゆる重症度の持続性喘息のために最も強力でかつ最も効果的な一次的維持療法として推奨されている。

【0003】

U.S.5,482,934号は、プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン-16-17-アセタール-21エステル及び炎症状態の治療におけるそれらの使用を開示している。該化合物は、一般構造：

【0004】

【化1】



30

40

[式中、R1は2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、シクロヘキシル又はフェニルであり、かつR2はアセチル又はイソブタノイルである]を有する。シクレソニドは、式Iで示され、その式中で、R1がシクロヘキシルであり、かつR2がイソブタノイルである化合物についてのINNであり、その化学名は[11,16(R)-16,17-[(シクロヘキシルメチレン)ビス(オキシ)]-11-ヒドロキシ-21-(2-メチ

50

ル - 1 - オキソプロポキシ) プレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 20 - ジオンである。

【 0 0 0 5 】

シクレソニドは、喘息治療のための新規の吸入コルチコステロイド剤であり、これは臨床評価に供されている。シクレソニドはグルココルチコステロイド受容体に対して非常に低い親和性を有するが、肺においてエステラーゼによって活性の代謝物のデスイソブチリル - シクレソニドに容易に変換されて、標的器官において局所活性を提供する。この活性化は、シクレソニドの C 2 1 位でのエステル分解によって生ずる。グルココルチコステロイド受容体に対するデスイソブチリル - シクレソニドの親和性は、シクレソニドの約 100 倍高いものである。シクレソニドは経口投与後に控えめに吸収されるにすぎず、低い全身活性を有する。肺中の薬剤濃度が高く、肝臓のオキシダーゼによる代謝が非常に高いので、その薬剤は低い血漿内半減期を示す。シクレソニドの全身活性はブデゾニドのそれより 3 倍低いが、抗炎症活性はより高い。

【 0 0 0 6 】

P e d e r s o n 他 (Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1519-29) は、喫煙をしている喘息被験体において、吸入ブデゾニド剤での 1 年間の試験において吸入ステロイド剤に対して相当の耐性が見出されることを報告している。

【 0 0 0 7 】

B i b e r g e r 他 (ATS 2003 Seattle May 16-21, 2003 Poster: 喘息患者におけるブデゾニドと比較したシクレソニドの効力と安全性: 無作為な 12 週間の試験 (Efficacy and Safety of Ciclesonide compared with budesonide in Asthma Patients: A Randomized 12-Week Study)) は、喘息患者に一日一回午後に投与されたシクレソニドとブデゾニドの効力と、安全性と、作用開始の調査をする臨床試験を報告している。 F E V₁ のサブグループ解析において、ブデゾニドに対するシクレソニドの優越性の傾向が脱喫煙者で見出されたことが報告されている。

【 0 0 0 8 】

発明の要旨

ここで、驚くべきことに、P e d e r s o n 他によって報告された知見に関して、喫煙患者における呼吸器疾患は、該患者に対して治療学的に有効でかつ薬理学的に許容可能な量のシクレソニドを投与することによって非常に効果的かつ安全に治療できることが判明した。ブデゾニドでの治療と比較すると、シクレソニドで治療した場合に、肺機能における上位の改善が、喫煙している喘息患者について観察された。

【 0 0 0 9 】

従って、本発明の対象は、喫煙患者における呼吸器疾患の治療方法において、該患者に、シクレソニド、その製剤学的に認容性の塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体を含有する組成物の治療学的に有効でかつ薬理学的に許容可能な用量を投与することを含む方法である。

【 0 0 1 0 】

シクレソニド (以下に有効成分とも呼ぶ) は化学名 [11 , 16 (R)] - 16 , 17 - [(シクロヘキシルメチレン) ビス (オキシ)] - 11 - ヒドロキシ - 21 - (2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ) プレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 20 - ジオンを有する有効化合物についての I N N である。シクレソニド及びその製造は U S 5 4 8 2 9 3 4 号に記載されている。また本発明によれば、シクレソニドという名称は、シクレソニドの溶媒和物、シクレソニドの生理学的に機能的な誘導体又はそれらの溶媒和物を含む。本発明の関連で挙げることができる、シクレソニドの生理学的に機能的な誘導体は、有利にはシクレソニドの化学的誘導体であって、シクレソニドと同等の生理学的機能を有する誘導体であるか、又はシクレソニドの活性代謝物、例えばシクレソニドの 21 - ヒドロキシ誘導体 (以下にデスイソブチリル - シクレソニド = デス - C I C と呼称する) である。 21 - ヒドロキシ化合物は、 16 , 17 - (22 R , S) - シクロヘキシルメチレンジオキシ - 11 , 21 - ジヒドロキシプレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 20 - ジオンという化学名を有する。この化合物及びその製造は W O 9 4 / 2 2 8 9 9 号に開示されている。本

発明によれば、名称"シクレソニド"は、化合物 [1 1 , 1 6] - 1 6 , 1 7 - [(シクロヘキシルメチレン) ビス (オキシ)] - 1 1 - ヒドロキシ - 2 1 - (2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ) プレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオンの純粋な R エピマーだけでなく、任意の所望の混合比の R / S エピマー混合物 ([1 1 , 1 6 (R)] - 1 6 , 1 7 - [(シクロヘキシルメチレン) ビス (オキシ)] - 1 1 - ヒドロキシ - 2 1 - (2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ) プレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオン及び [1 1 , 1 6 (S)] - 1 6 , 1 7 - [(シクロヘキシルメチレン) ビス (オキシ)] - 1 1 - ヒドロキシ - 2 1 - (2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ) プレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 2 0 - ジオンも意味すると解されるが、実質的に R エピマーからなるものが好ましい。本発明によれば、実質的に R エピマーからなるとは、混合物中の S エピマーの割合が 5 % 未満又はそれに等しい、有利には 1 % 未満又はそれに等しいことを意味する。

10

【 0 0 1 1 】

本発明に関しては、シクレソニドを、患者に 2 0 ~ 1 6 0 0 μg の日用量範囲で投与することが好ましい。本発明に関しての用量例は、シクレソニド 2 0 、 4 0 、 6 0 、 8 0 、 1 0 0 、 1 2 0 、 1 4 0 、 1 6 0 、 1 8 0 、 2 0 0 、 3 2 0 μg を含む。有利にはその用量は、シクレソニド 4 0 、 8 0 、 1 6 0 又は 3 2 0 μg を含む。その用量は有利には日用量であり、一日一回又は二回で、有利には一日一回で投与される。一日一回の用量は、一日のどの時点でも、例えば朝又は好ましくは午後に投与できる。2 0 ~ 3 2 0 μg の範囲のシクレソニドの日用量の投与は、有利には持続的な治療計画の一部、有利には 1 日より長い治療期間、特に有利には 1 週間より長い治療期間、例えば 2 週間の治療期間、1 ヶ月の治療期間、1 年の治療期間又は一生の治療期間の一部である。

20

【 0 0 1 2 】

本発明に関しては患者は喫煙者である。本発明に関しての喫煙者は、有利には、年間タバコ 1 0 パック未満又は年間 2 パイプパック (pipe pack) 未満の喫煙歴を有する患者を指す。本発明に関しての喫煙者は、また、喫煙をやめた患者 (脱喫煙者) をも指す。有利な一実施態様では、脱喫煙者は、年間タバコ 1 0 パック未満又は年間 2 パイプパック未満の喫煙歴を有した喫煙者であって少なくとも 3 ヶ月間禁煙している者を指す。

【 0 0 1 3 】

シクレソニドは、呼吸器疾患の治療における使用のために記載されている。従って、シクレソニドの製剤は、グルココルチコステロイドが指示される臨床的状態の予防及び治療において使用されている。かかる状態は、可逆的な気道閉塞に関連する疾病、例えば喘息、夜間喘息、運動に誘発される喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) (例えば慢性で喘鳴性気管支炎、肺気腫) 、気道感染症及び上部気道疾病 (例えば鼻炎、例えばアレルギー性鼻炎及び季節性鼻炎) を含む。本発明による有利な一実施態様では、本発明に関しての呼吸器疾患とは、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を指す。本発明に関しての喘息は、有利には軽度ないし重度の喘息 / 持続性喘息を指す。

30

【 0 0 1 4 】

シクレソニドを含有する組成物 (製剤とも呼ぶ) は、経口、非経口、例えば皮下、皮内、筋内、静脈内及び動脈内、鼻内、吸入 (例えば、種々の型の加圧式定量エーロゾル、噴霧器又は注入器によって生成できる微粒子ダスト又はミスト) 、直腸及び局所 (例えば、皮膚、頬、舌下及び眼内の投与) のために適した製剤を含むが、最も好適な経路は、例えば被検体の状態及び疾患に依存しうる。該製剤は、適宜、単位投与形で存在してよく、薬学分野でよく知られた任意の方法によって製造できる。全ての方法は、有効成分を、1 種以上の補助成分 / 賦形剤を構成している担体と組み合わせる工程を含む。一般に該製剤は、有効成分と液状担体又は微細な固体担体又はその両者とを一様にかつ密接に組合せ、次いで必要であれば、該生成物を所望の製剤に成形することによって製造される。

40

【 0 0 1 5 】

一実施態様では、シクレソニドは吸入に適した形で提供される。吸入用製剤は、有利にはラクトースを含有する粉末組成物と、例えば加圧包装から好適な噴射剤、例えば 1 , 1

50

，1，2 - テトラフルオロエタン、1，1，1，2，3，3，3 - ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素又は他の好適なガスを用いて送達される水溶液又は水性懸濁液又はエーロゾルとして配合されてよい噴霧組成物とを含む。慣用のクロロフルオロカーボンと比較して最小限のオゾン枯渇効果を有すると考えられる噴射剤の種類及びかかる噴射剤系を用いた幾つかの医学的エーロゾル製剤は、例えばE P 0 3 7 2 7 7 7号、W O 9 1 / 0 4 0 1 1号、W O 9 1 / 1 1 1 7 3号、W O 9 1 / 1 1 4 9 5号、W O 9 1 / 1 4 4 2 2号、W O 9 3 / 1 1 7 4 3号及びE P - 0 5 5 3 2 9 8号に開示されている。これらの用途は、全て、医薬品の投与のために加圧式エーロゾルを製造することと関連しており、そして新規の噴射剤のクラスの使用と関連する問題、特に製造される医薬品製剤に付随する安定性の問題を克服すると考えられる。その用途には、例えば1種以上の賦形剤、例えば極性の補助溶剤又は湿潤剤（例えばエタノールのようなアルコール）、アルカン、ジメチルエーテル、界面活性剤（例えば、フッ素化及び非フッ素化の界面活性剤、カルボン酸、例えばオレイン酸、ポリエトキシレートなど）又は增量剤、例えば糖類（例えばW O 0 2 / 3 0 3 9 4号を参照）及び治療学的にかつ予防学的に有効でない濃度で含まれるビヒクリル、例えばクロモグリク酸及び／又はネドクロミル（W O 0 0 / 0 7 5 6 7号を参照）の添加が推奨される。懸濁液エーロゾルに関しては、有効成分を微細化して、エーロゾル製剤の投与後に肺中に有効成分の事実上全てが吸入されるべきであり、従って、有効成分は100ミクロン未満、所望には20ミクロン未満、有利には0.7～10ミクロンの範囲、例えば1～5ミクロンの範囲の平均粒度を有する。

10

20

30

【0016】

W O 9 8 / 5 2 5 4 2号は、治療学的有効量のシクレソニド又は関連化合物及びヒドロフルオロカーボン噴射剤、有利には1，1，1，2 - テトラフルオロエタン、1，1，1，2，3，3 - ヘプタフルオロプロパン及びそれらの混合物から選択される噴射剤、及び補助溶剤、有利にはエタノールをシクレソニドを溶解するのに有効な量で含有し、そして場合により界面活性剤を含有する医薬品組成物に関する。有利な一実施態様では、シクレソニドは、W O 9 8 / 5 2 5 4 2号による組成物で投与される。典型的な懸濁液製剤又は粉末製剤に対して、かかる溶液製剤は微粒子スプレーを提供し、それにより肺の中心領域と末梢領域に沈着をもたらす。

40

50

【0017】

シクレソニドは、一般に該組成物中に、用量20～1600μgの投与が可能な濃度で存在する。かかる製剤は、一般に、シクレソニドを溶解するのに有効な量でエタノールを含有する。噴射剤は、有利にはヒドロフルオロアルカン、特にPropellant 134a、Propellant 227又はそれらの混合物を含む。混合物の場合には、Propellant 134aとPropellant 227との比率は一般に75：25（質量／質量）～25：27（質量／質量）の範囲である。該製剤は、界面活性剤、例えばオレイン酸を含有してよいが、界面活性剤不含であってもよい。該製剤は、有利には他の賦形剤を含まない。

40

50

【0018】

該製剤は、有効成分のエタノールとの薬剤濃縮物を製造し、そしてこの濃縮物を計量容器中で、予冷された噴射剤に添加することによって製造できる。有利には、シクレソニドを補助溶剤中に溶かした溶液が計量容器中で、予冷された噴射剤に添加される。得られた製剤をバイアルに充填する。選択的に、該製剤は、所望量の有効成分をエーロゾルバイアル中に添加し、バイアルの弁を締め、そして予備混合された噴射剤とエタノールとの配合物を弁を介して導入することによって製造できる。そのバイアルを超音波浴中に置いて、シクレソニドの溶解を確実なものとする。

40

50

【0019】

もう一つの実施態様では、エーロゾル送達のために有利な組成物は、有効成分を粒子形で含有し、かつ1，1，1，2 - テトラフルオロエタン、1，1，1，2，3，3，3 - ヘプタフルオロプロパン又はその混合物を噴射剤をして含有する。かかる製剤は、一般に0.01～5%（全製剤質量に対しての質量／質量）の極性補助溶剤、例えばエタノール

を含有する。有利な実施態様では、極性補助溶剤、特にエタノールは含まれないか、又は3%（質量/質量）未満で含まれる。エーロゾル送達のために特に有利な組成物は、粒子状の有効成分、及び1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン又はそれらの混合物を噴射剤として、かつ場合により界面活性剤（有利にはオレイン酸）からなる。混合物の場合には、Propellant 13 4aとPropellant 227との比率は一般に75:25（質量/質量）～25:27（質量/質量）の範囲である。

【0020】

該製剤は、所望量の有効成分をエーロゾルバイアル中に添加し、バイアルの弁を締め、そして噴射剤又は場合により噴射剤と場合により補助溶剤と界面活性剤との予備混合された配合物を弁を介して導入することによって製造できる。

【0021】

キャニスターは、一般に、噴射剤の蒸気圧に耐えうる容器、例えばプラスチックボトル又はプラスチック被覆されたガラスボトル、又は金属缶、例えば場合によりアノード被覆、塗料被覆及び/又はプラスチック被覆されたアルミニウム缶を含み、この容器は計量弁で閉じられている。キャニスターを、WO 96/32150号に記載されるフルオロカーボンポリマー、例えばポリエーテルスルホン（PES）及びポリテトラフルオロエチレン（PTFE）のコポリマーで被覆することができる。考慮できる被覆用の別のポリマーはFEP（フッ素化エチレンプロピレン）である。

【0022】

計量弁は、1動作につき定量の製剤量を送達し、ガスケットを装着して、弁を通る噴射剤の漏洩を防ぐように設計される。そのガスケットは、任意の好適なエラストマー材料、例えば低密度ポリエチレン、クロロブチル、ブタジエン-アクリロニトリルの黒ゴムと白ゴム、ブチルゴム及びネオブレンからなってよい。WO 92/11190号に記載される熱可塑性エラストマー弁及びWO 95/02650号に記載されるEPDMゴムを含有する弁が適していることがある。好適な弁はエーロゾル工業においてよく知られた製造元、例えばValois、フランス（例えばDF10、DF30、DF60）、Bespak plc、英国（例えばBK300、BD356、BK357）及び3M-Neotechnic Ltd、英国（例えばSpraymiser）から商業的に入手できる。

【0023】

弁シール、特にガスケットシール及び計量チャンバ周りのシールは、特に内容物がエタノールを含む場合に製剤の内容物への抽出に耐性である材料から製造することができる。

【0024】

弁材料、特に計量チャンバの製造用材料は、不活性で、特に内容物がエタノールを含む場合に製剤の内容物による分解に耐性な材料から製造できる。計量チャンバの製造にあたり使用するのに特に好適な材料には、ポリエチレン、例えばポリブチレンテレフタレート（PBT）及びアセタール、特にPBTが含まれる。

【0025】

計量チャンバ及び/又は弁軸の製造用材料は、所望には、フッ素化、部分的にフッ素化されるか、又はフッ素含有物質で含浸して、薬剤の堆積に耐久性を付与してよい。

【0026】

完全に又は実質的に金属成分からなる弁（例えばSpraymiser、3M-Neotechnic）は本発明による使用のために特に有利である。

【0027】

鼻内スプレー又は点鼻液は、水性又は非水性のビヒクルを用いて、増粘剤、緩衝塩又はpH調整用の酸又はアルカリ、等張性調整剤、保存剤又は酸化防止剤のような剤を添加するか又は添加せずに配合することができる。粘膜への適用のためのシクレソニドについての好適な水性製剤は、例えばWO 01/28562号及びWO 01/28563号に開示されている。

【0028】

10

20

30

40

50

本発明のもう一つの実施態様では、シクレソニドを含有する医薬品製剤は乾燥粉末である、すなわちシクレソニドは微粉碎されたシクレソニドと一緒に、場合により微粉碎された製剤学的に認容性の担体（これは存在することが好ましく、乾燥粉末吸入組成物中の担体として公知の1種以上の材料、例えばサッカライド、例えばモノサッカライド、ジサッカライド、ポリサッカライド及び糖アルコール、例えばアラビノース、グルコース、フルクトース、リボース、マンノース、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、デンプン、デキストラン又はマンニトールであってよい）を含有する乾燥粉末である。特に有利な担体はラクトース、特に一水和物の形のラクトースである。乾燥粉末はゼラチン又はプラスチックのカプセル中、又はブリスター中で、乾燥粉末吸入装置中で使用するために、有利にはシクレソニドと一緒に、各カプセル中の粉末の全質量を5mg～50mgにする量で担体を含有する投与形であってよい。選択的に、乾燥粉末は多用量型乾燥粉末吸入装置の貯蔵容器中に含まれていてよい。例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジ又は例えば積層アルミ箔のブリスターは吸入器又は注入器で使用するために、有効成分と好適な粉末基材、例えばラクトース又はデンプン、有利にはラクトースの粉末混合物を含めて配合してよい。この態様では、有効成分は好適には、乾燥粉末製剤の投与後に有効成分の事実上全てが肺に吸入しうるよう微細化され、従って有効成分は100μm未満の粒度、所望には20μmの粒度、有利には1～10μmの粒度を有する。固体担体は、存在するのであれば、一般に、300μm、有利には200μmの最大粒径を有し、適切には、40～100μm、有利には50～75μmの平均粒径を有する。有効成分の粒度及び、乾燥粉末組成物中に存在するのであれば固体担体の粒度は、慣用の方法によって、例えば、気流粉碎機、ボールミル又は振動粉碎機中の粉碎、微量沈降、噴霧乾燥、凍結乾燥又は超臨界媒体からの再結晶によって所望の程度にまで下がることがある。

10

20

30

【0029】

本発明の組成物の吸入形は微粉碎粒子形であるが、一方で吸入装置は、例えば乾燥粉末の投与単位を含有するカプセル又はブリスターから乾燥粉末を搬送するよう適合された乾燥粉末吸入装置又は多用量乾燥粉末吸入装置であってよい。かかる乾燥粉末吸入装置はこの分野で知られている。挙げられる例は、Cyclohaler（登録商標）、Diskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）又はEP0505321号、EP407028号、EP650410号、EP691865号又はEP725725号に開示される乾燥粉末吸入装置（Ultrahaler（登録商標））である。

【0030】

噴霧化による吸入用の製剤は水性ビヒクルと一緒に、酸又はアルカリ、緩衝塩、等張性調整剤又は抗生物質のような薬剤を添加して配合することができる。これらは濾過又はオートクレーブ中の加熱によって滅菌することができる。この種の投与のために好適な技術はこの分野で知られている。例としてはMystic（登録商標）技術が挙げられる（例えばUS6397838号、US6454193号及びUS6302331号を参照）。

【0031】

有利な単位投与製剤は、有効成分の前記のような製剤学的に有効な用量又はその適切な小部分を含有する製剤である。このように、加圧式定量エーロゾルによる送達用に設計された製剤の場合に、エーロゾルの1回の動作で治療学的有効量の半分が送達されれば、治療学的に有効な用量を送達するのに2回の動作が必要である。

【0032】

本発明の更なる対象は、シクレソニドを喫煙患者における呼吸器疾患の治療用の医薬品の製造のために用いる使用である。

【0033】

特に前記した成分の他に、本発明の製剤は、この分野に慣例で、当該製剤の種類に関連する他の薬剤を含んでよい。更に、本発明による製剤は、米国食品医薬品局によって定義される生物学的同等性を含む。

40

50

【0034】

本発明は有利な製剤及び成分に関して説明しているが、これらは限定を意図するものではないと理解すべきである。それに対して、当業者は、矯味剤、保存剤、付加的な有効成分などのような種々の随意の成分が含まれることを理解しており、一方でそれもまた本発明の実施態様である。

【0035】

本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明を制限するものではない。

【0036】

実施例実施例1：シクレソニド定量吸入器（HFA-MDI）

10

シクレソニドは、分配弁を備えたエーロゾルバイアルを含み、以下の製剤：

シクレソニド	1.000 mg / ml
エタノール	94.800 mg / ml
P134a	1090.200 mg / ml

を含有する医薬製品として提供する。

【0037】

実施例2：臨床試験

この試験は、二重盲検、無作為化、並行群間試験であり、その間に、喘息を有する患者に、シクレソニド200 µg（シクレソニドを有する定量吸入器 100 µg / 1押し）を一日一回午後にか、又はその患者に、ブデゾニド400 µg（ブデゾニドを有する Turbuhaler（登録商標） 200 µg / 1押し）を一日一回午後に、12週間に与えた。その目的は、一日一回午後での12週間にわたる200 µgのシクレソニドと400 µgのブデゾニドとを、肺機能、喘息症状及びレスキュー薬使用について比較することであった。もう一つの目的は、シクレソニドの安全性と認容性についての情報を提供することであった。

20

【0038】

効能結果：

治療12週間後に、その治療内で、一次変数FEV₁（努力性呼出一秒量）又は補助一次変数FVC（努力性肺活量）と朝のPEF（最大呼気流量）とについて、両方の治療群の患者において、統計的有意差は認められなかった。それに対して、サブグループ解析によって、全体の集団の結果と比較して、シクレソニドに明確な差が認められた。一次変数FEV₁において、（脱）喫煙者である患者においてシクレソニド群で、統計的有意な増大が認められた。ブデゾニド群内の相応のサブグループのいずれにも、FEV₁において統計的有意な変化は認められなかった。

30

【0039】

第1表：脱喫煙者に対する作用を示している（CICは、シクレソニド治療を指し、BUDは、ブデゾニド治療を指す）

脱喫煙者、ITT、全ての値は最小二乗平均

【0040】

【表1】

40

	CIC		BUD	
	開始	終了	開始	終了
FEV1 (L)	2.336	2.773	2.339	2.602
FVC (L)	3.146	3.604	3.146	3.385
PEF (L/分)	310	391	310	357
朝のPEF (L/分)	370	416	370	391

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/051718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/58 A61P11/00 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/53926 A (ASTRA AKTIEBOLAG; PERSSON, CARL, GOERAN; BRATTSAND, RALPH; OHLSSON, ST) 28 October 1999 (1999-10-28) page 3, lines 20-26 page 4, line 21 - page 5, line 20 claims 1-3,7,15 ----- -/-	1-7,9, 14-16, 19,20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *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 when the document is taken alone
- *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

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

21 July 2005

04/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-9016

Authorized officer

Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2005/051718

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SCHMIDT B M W ET AL: "The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 39, no. 10, October 1999 (1999-10), pages 1062-1069, XP008024248 ISSN: 0091-2700 abstract page 1063, column 1, paragraph 1 page 1064, column 1, paragraph 2 page 1069, column 1, paragraph 2</p>	1,3,4, 6-13,16, 18
X	<p>CHAUDHURI REKHA ET AL: "Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 168, no. 11, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 1308-1311, XP002337333 ISSN: 1073-449X abstract page 1308, column 1, line 1 - column 2, line 11; tables 1,2 page 1310, column 2, paragraph 3</p>	1-20
A	<p>DENT G: "CICLESONIDE" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 3, no. 1, 2002, pages 78-83, XP001179540 ISSN: 1472-4472 page 78, column 1, paragraph 2 page 79, column 1, paragraph 5 page 80, column 2, paragraph 5 page 81, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/051718

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/051718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9953926	A 28-10-1999	AU 3062599 A	08-11-1999
		BR 9909786 A	19-12-2000
		CA 2329008 A1	28-10-1999
		CN 1306429 A	01-08-2001
		EP 1073441 A1	07-02-2001
		JP 2002512193 T	23-04-2002
		WO 9953926 A1	28-10-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(72)発明者 ヴィルヘルム ヴルスト

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ザンクト・ヴェレーナ・ヴェーク 2

(72)発明者 トーマス ベトケ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ベネディクト・バウアー・シュトラーセ 20

(72)発明者 レナーテ エンゲルシュテッター

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ イム フォーゲルザンゲ 9 アー

F ターム(参考) 4C076 AA93 BB27 CC04 CC15 DD35 DD37 DD61T DD67T FF12 FF34

FF52 FF68

4C086 AA01 AA02 DA12 MA02 MA03 MA05 MA13 MA55 MA56 NA05
NA10 NA11 ZA59 ZA60 ZA61 ZA62 ZB13 ZC51

4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ03
KK12 LL01 MM03 NN12 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ07