



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 37/02, 9/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/00106</p> <p>(43) 国際公開日 1993年1月7日(07.01.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00798 (22) 国際出願日 1992年6月22日(22. 06. 92)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平3/252696 1991年6月27日(27. 06. 91) JP 特願平4/27396 1992年1月17日(17. 01. 92) JP 特願平4/108089 1992年3月10日(10. 03. 92) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 エルティーター研究所 (LTT INSTITUTE CO., LTD.)[JP/JP] 〒216 神奈川県川崎市宮前区菅生2丁目16番1号 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 小宮勝雄(KOMIYA, Katsuo)[JP/JP] 〒194-01 東京都町田市輪川3-13-3 Tokyo, (JP) 五十嵐理恵(IGARASHI, Rie)[JP/JP] 〒214 神奈川県川崎市多摩区南生田3-3-12 Kanagawa, (JP) 武永美津子(TAKENAGA, Mitsuko)[JP/JP] 〒216 神奈川県川崎市宮前区菅生2-30-1 Kanagawa, (JP) 柳川 明(YANAGAWA, Akira)[JP/JP] 〒226 神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地 Kanagawa, (JP) 水島 裕(MIZUSHIMA, Yutaka)[JP/JP] 〒154 東京都世田谷区梅丘1-1-11 Tokyo, (JP)</p>	<p>西村千夫(NISHIMURA, Tateo)[JP/JP] 〒166 東京都杉並区阿佐ヶ谷南1-9-17 Tokyo, (JP) 工藤敏隆(KUDO, Toshitaka)[JP/JP] 〒216 神奈川県川崎市宮前区菅生2丁目16番1号 Kanagawa, (JP) 安藤邦雄(ANDO, Kunio)[JP/JP] 〒213 神奈川県川崎市高津区下作延1877番地 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 池浦敏明, 外(IKEURA, Toshiaki et al.) 〒151 東京都渋谷区代々木1丁目58番10号 第一西脇ビル113号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), CS, DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), NO, RO, SE(欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : EXTERNAL PREPARATION CONTAINING CYCLOSPORIN</p>		
<p>(54) 発明の名称 シクロスポリン含有外用薬剤</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>An external preparation containing cyclosporin as the active ingredient, characterized by comprising (a) cyclosporin, (b) an organic solvent for dissolving the same, (c) a fatty acid ester of a monohydric alcohol, which is liquid at 25 °C and bears at least 8 carbon atoms in total, and/or an alkanolamine which is liquid at 25 °C, (d) an oleaginous substance which is solid at 25 °C, and (e) a surfactant, wherein the cyclosporin content ranges from 0.1 to 10 wt.% and the content of the ester and/or alkanolamine ranges from 1 to 15 wt.%. The preparation has an excellent efficacy of curing atopic dermatitis, psoriasis, allergic contact dermatitis, and so forth.</p>		

(57) 要約

シクロスポリンを薬効物質として含む外用薬剤が開示されている。

この外用薬剤は、(a) シクロスポリン、(b) シクロスポリンを溶解させるための有機溶剤、(c) 25℃で液状を示す全炭素数が8以上の一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又は25℃で液状を示すアルカノールアミン、(d) 25℃で固体状を示す油性物質及び(e) 界面活性剤からなり、該シクロスポリンの含有量が0.1~10重量%の範囲にあり、該一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又はアルカノールアミンの含有量が1~15重量%の範囲にあることを特徴とする。

このシクロスポリン外用薬剤は、アトピー性皮膚炎や、乾せん、アレルギー性接触皮膚炎等に対してすぐれた治療効果を示す。

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	FI	フィンランド	MN	モンゴル
AU	オーストラリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MW	マラウイ
BE	ベルギー	GN	ギニア	NL	オランダ
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	NZ	ニュージーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	PT	ポルトガル
CA	カナダ	IT	イタリア	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	RU	ロシア連邦
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CH	スイス	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DE	ドイツ	MC	モナコ	TG	トーゴ
DK	デンマーク	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
ES	スペイン	ML	マリ	US	米国

## 明 細 書

## シクロスポリン含有外用薬剤

## 技術分野

本発明は、シクロスポリンを薬効成分として含む外用薬剤に関するものである。この外用薬剤には、エマルジョンタイプ及び非エマルジョンタイプの外用薬剤が包含される。

本明細書で言うシクロスポリンは、シクロスポリン群抗生物質の1つ又は複数の混合物を指称するものである。このシクロスポリンについては、例えば、特開平2-17127号公報に詳述されている。

## 10 背景技術

シクロスポリンは、免疫抑制剤として、腎移植を含む臓器移植の分野において広く使用されてきたことは良く知られている。また、シクロスポリンは単に臓器移植だけではなく、自己免疫反応を主要な病因とする種々の疾患に有効であることが次第に明らかにされてきた。シクロスポリンの関節炎に対する有効性は、既に多くの論文に記載されていることからみて確実である。その他、シクロスポリンが適用されたり、適用が提案されている自己免疫疾患としては、関節炎以外に、自己免疫血液疾患、慢性気管支喘息、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、強皮症、ウエゲネル症候群、重症筋無力症、尋常性乾癬、自己免疫性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、サルコイドーシス、多発性硬化症、若年性糖尿病、ブドウ膜炎、乾癬性関節炎、糸球体腎炎などがある。

上記のように、シクロスポリンは、臓器移植時での拒絶反応阻止及び自己免疫疾患治療に大きく貢献しているが、長期にわたり経口投与した

## 2

場合には、しばしば腎臓に重大な障害が起こることが知られていて、この腎毒性がこれまでシクロスポリンの広範な適用を阻んできた。しかし、自己免疫疾患の中には、外用薬剤が適用可能な皮膚、眼ないし関節に病変が生ずる場合も多い。外用薬剤が適用可能な疾患の場合には、腎臓に

5 障害が起こる可能性をはらむ全身投与は、危険が大きすぎるので避ける方が賢明である。病巣が真皮層に限局されている際は、局所の表皮を通じて薬物を送り込んだ方が、薬物の量が節減できることに加え、局所的な薬物濃度上昇にともなう薬効の増強と全身的な副作用の低減が期待できるからである。つまり、外用薬剤は、シクロスポリンのドラッグ・デリバリー・システム (drug delivery system: DDS) として、最も合理的な形態である。

10

一方、シクロスポリンは、水溶性の薬効物質や、低分子量の薬効物質の場合とは異なり、これを治療効果にすぐれ外用薬剤に製剤化することは非常に困難である。その理由の1つは、シクロスポリンは、その分子

15 量が1200を超える大環状ポリペプチドであり、皮膚の角質層を透過し難く、真皮層の病巣部に到達することが非常に困難であることにある。その理由の他の1つは、シクロスポリンは水不溶性であり、しかもそれを溶解する有機溶媒が制約されていることにある。シクロスポリンを溶解する有機溶媒としては、エタノールやイソプロパノール等の低級

20 アルコールが一般に用いられているが、これらの低級アルコールは、高い濃度で外用薬剤に用いると、皮膚に対して強い刺激性を示し、安全な外用薬剤を得ることができない。一方、外用薬剤中の低級アルコール濃度を抑えると、シクロスポリンの外用薬剤中での均一分散性が悪くなり、

治療効果にすぐれた外用薬剤が得られなくなる。

これまでにシクロスポリン軟膏を臨床応用した研究報告から読み取れることは、シクロスポリンを10%配合させた場合でも、医薬的に有効  
5 だったり無効だったりして、その薬理効果に再現性のないことである。  
また処方例が記載されていても実際の薬理効果が不明な場合もある。

例えば、特開平2-17127号公報では、シクロスポリン及び炭素  
数12~24のモノ又はポリ不飽和脂肪酸又は不飽和アルコール、例  
10 えばバクセン酸、バクセニルアルコール、リノール酸、リノレイルアル  
コール、リノレン酸、リノレニルアルコール、エライジン酸、エライジン  
アルコール、エルカ酸又はエルカアルコールを必須成分として含む組成  
物が開示されている。この組成物は、種々の皮膚疾患に有効であると述  
べられているが、しかしながら、その薬理効果に関して、この公報の記  
載では、具体的に明らかにされず単に皮膚浸透性についてシクロスポリ  
15 ンの濃度値が挙げられているのみであり、例えば乾せん性疾患に対して  
どの程度の改善が得られるかについての具体的な数値は一切記載されて  
いない。

皮膚疾患については数種の症例があり、これらについてシクロスポリ  
ンが有効であるとされている文献が多く知られている。

20 例えば、アトピー性皮膚炎については、以下の文献がある。「Act  
a. Derm. Venerol.」Suppl. 144、136~13  
8 (1989)では、シクロスポリンを10重量%含むアルコール性油  
状ゲルを用いて薬理効果があったとしている。又、「Arch. Derm.  
m.」125; 570 (1989)では、同じくシクロスポリンを10

重量%含むアルコール性油状ゲルを用いて効果があったとしている。

接触皮膚炎については、以下の文献がある。「Arch. Dermatol.」125:568(1989)では、ヒトのDNCBテストに使用して、効果がなかったとしている。「Contact Dermatitis」19、129~132(1988)では、3種の処方即ち Labrafil (ポリオキシラー5-オレエート、オリーブ油及びエタノール)中の10%シクロスポリン、ヒマシ油中の5%シクロスポリン及び20%プロピレングリコールを含むヒマシ油中の5%シクロスポリン及び20%プロピレングリコールを含むヒマシ油中の5%シクロスポリンについて検討したが、結果は不満足なものであり、さらに良い媒体を見出す必要があると記載している。「Contact Dermatitis」20:155-156(1989)では、3種の処方即ちオリーブ油中0.1、1及び10%のシクロスポリンを使用した

5  
10  
15  
20

乾せんに対する薬理効果については、以下の文献がある。「Clin. Res.」34、1007A(1986)によれば、シクロスポリンの濃度及びその処方は、明らかにされていないが、乾せんの治療には局所的に用いて有効ではないとしている。「Lancet」1、806(1987)では、2重量%のシクロスポリン(軟膏ベース)は、プラセボと同じ効果しかなかったとしている。「J. Amer. Acad. Dermatol.」18、378-379(1988)によれば、5%のシクロスポリンを含むオリーブ油溶液は、基剤としたオリーブ油単独の場合と変わらなかったとしている。「J. Amer. Acad. Der

15  
20



ロスפורリンの外用薬剤としての有効利用の目的は達成できていない。

#### 発明の開示

本発明の第1の目的は、シクロスポリンを、対象とする皮膚疾患に対して常に有効に作用させるために有用なかつ安全性の高いシクロスポリン含有外用薬剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、低級アルコール濃度が低く抑制された安全性の高いシクロスポリン含有外用薬剤を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、低級アルコールを含まない安全性の高いシクロスポリン外用薬剤を提供することにある。

10 本発明者らは、シクロスポリンの皮膚浸透性又は角質層透過性にすぐれかつ皮膚刺激性の少ない、安全性の高いシクロスポリン含有外用薬剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明によれば、(a) シクロスポリン、(b) シクロスポリンを溶解させるための有機溶剤、(c) 25℃で液状を示す全炭素数が8以上の脂肪酸と一価アルコールのエステル及び/又は25℃で液状を示すアルカノールアミン、(d) 25℃で固体状を示す油性物質及び(e) 界面活性剤からなり、該シクロスポリンの含有量が0.1～1.0重量%の範囲にあり、該脂肪酸と一価アルコールのエステル及び/又はアルカノールアミンの含有率が1～15重量%の範囲にあることを特徴とするシクロスポリン含有外用薬剤が提供される。

20 また、本発明によれば、(a) シクロスポリン、(b) 低級アルコール、(c) 25℃で液状を示す脂肪酸エステル及び/又は25℃で液状を示すアルカノールアミン、(d) 25℃で固体状を示す油性物質及び

- (e) 界面活性剤からなり、該シクロスポリンの含有量が0.1～10重量%の範囲にあり、低級アルコールの含有量が2～15重量%の範囲にあり、該脂肪酸エステル及び／又はアルカノールアミンの含有量が1～15重量%の範囲にあることを特徴とするシクロスポリン含有外用薬
- 5 剤が提供される。

従来、文献において提案されて来た外部適用のシクロスポリン製剤と比較して本発明のシクロスポリン含有外用薬剤は、その組成において異なるのはいまもないが、少ない量のシクロスポリンの使用によりその目的を有効に達成することが特徴である。

- 10 また本発明によるシクロスポリン含有外用薬剤は、以下のような特徴を有する。

1. 治療効果が優れていること。
2. 安定性が高いこと。即ち、外用薬剤中でシクリスポリンの分離及び結晶析出などの変化を起こさず、かつシクロスポリンと配
- 15 合成分との間の化学変化を起こさない。
3. 塗布性が良いこと。
4. シクリスポリンが均一に分散していること。
5. 安全性にすぐれていること。

- 本発明の外用薬剤において処方を決するための各配合成分の選択及
- 20 びそれらの配合成分の量比は重要な因子である。例えば外用薬剤の形態が軟膏である場合には、軟膏の薬理効果、軟膏の生物活性及び軟膏としての物理化学的安定性の面から検討しなければならない。従来の考えからは、通常、高級飽和脂肪酸や、オレイン酸、12-ヒドロキシステア

リン酸等の脂肪酸が軟膏基剤の一つとして使われる。これらの脂肪酸の内、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸などは、アルカリ、主として苛性カリと併用してセッケンを形成し、配合医薬品の乳化を助けるために使用される。

- 5       しかし、これらの脂肪酸をそのまま又はカリセッケンの形態でシクロスポリン含有外用薬剤の軟膏基剤として使用しても、シクロスポリンの乳化に対してはほとんど効果がなく、薬理効果のある外用薬剤を得ることはできず、むしろ軟膏の安定性が損なわれてしまう。

発明を実施するための最良の形態

- 10       本発明の外用薬剤は、その薬効成分として、シクロスポリンを含有する。シクロスポリンの含有割合は、0.1～10重量%、好ましくは1～7重量%である。本発明の外用薬剤は、このような低いシクロスポリン濃度においても、すぐれた治療効果を示す。

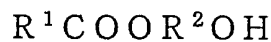
本発明の外用薬剤は、シクロスポリンのための有機溶媒を含有する。

- 15       この有機溶媒としては、常温（25℃）で液状を示し、かつシクロスポリンに対して溶解性を示すものが用いられる。このような有機溶媒には、脂肪族アルコール及び多価アルコール脂肪酸エステルが包含される。

- 脂肪族アルコールとしては、常温で液状を示すものであれば低級アルコール及び高級アルコールを問わず使用可能である。また、アルコール  
20       は、直鎖又は分岐鎖アルコールであることができ、さらに、不飽和結合を有していてもよい。本発明で好ましく用いられる脂肪族アルコールの具体例としては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコールの他、オクチルアルコール、ノニル

アルコール、デシルアルコール、2-オクチルドデカノール、2,6-ジメチル-4-ヘプタノール、オレイルアルコール等が挙げられる。分岐鎖を有する高級アルコールは、シクロスポリンの有機溶剤として好適のものである。

- 5 多価アルコール脂肪酸エステルとしては、次の一般式で表わされる二価アルコール脂肪酸エステルが好ましく用いられる。



前記式中、 $R^1$ は炭素数4~12、好ましくは6~10のアルキル基を示し、 $R^2$ は炭素数2~4のアルキル基を示す。

- 10 多価アルコール脂肪酸エステルの具体例としては、例えば、プロピレングリコールカプリル酸エステル、プロピレングリコールカプリン酸エステル、ブチレングリコールカプリル酸エステル、ブチレングリコールカプリン酸エステル、グリコールブチレート、プロピレングリコールブチレート等が挙げられる。

- 15 前記した有機溶剤は、単独又は混合物の形で用いられる。有機溶剤を混合物の形で用いる場合、その混合物には低級アルコールを5~60重量%、好ましくは10~50重量%程度含有させるのがよい。

有機溶剤の配合割合は、シクロスポリン1重量部に対して0.5~10重量部、好ましくは1~5重量部の割合である。有機溶剤としては、

- 20 低級アルコール、特にエタノールの使用が好ましい。この低級アルコールは、シクロスポリンに対する溶剤として作用する他、シクロスポリンの皮膚浸透を促進させる作用を示す。

シクロスポリンの皮膚浸透を促進させる点からは、低級アルコールの

## 10

配合割合は、全外用薬剤に対して、2重量%以上に規定するのがよい。  
また、低級アルコールは、その濃度が高くなると、皮膚刺激性が強くなることから、その全外用薬剤中の濃度は、15重量%以下に規定するのがよい。シクロスポリンの皮膚浸透性の向上及び皮膚に対する低刺激性  
5 の点からは、全外用薬剤中の低級アルコール濃度は、3～6重量%にするのが好ましい。

本発明の外用薬剤においては、その貯蔵安定性の点からは、沸点160℃以上、好ましくは180℃以上の難揮発性の有機溶剤を用いることも好ましいことである。このような難揮発性有機溶剤としては、炭素数  
10 が8以上の高級脂肪族アルコールや、二価アルコール脂肪酸エステルを挙げることができる。

本発明の外用薬剤は、常温で液状を示す一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又はアルカノールアミンを含有する。一価アルコールの脂肪酸エステルにおいて、その全炭素数は8以上、好ましくは12以上である。  
15 る。

一価アルコールの脂肪酸エステルにおいて、その一価アルコール成分は、炭素数1～22、好ましくは2～18の直鎖状又は分岐鎖状の脂肪族アルコールであることができる。また、その脂肪酸成分は、炭素数4～22、好ましくは6～18の直鎖状又は分岐鎖状の一価又は二価脂肪酸であることができる。これらの脂肪族アルコール及び脂肪酸は、不飽和結合を有していてもよい。一価アルコール成分の具体例としては、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、  
20 オクタノール、イソオクタノール、ドデカノール、ミリスチルアル

コール、イソドデカノール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、2-エチルヘキシルアルコール、2-オクチルドデカノール等が挙げられる。脂肪酸成分としては、酪酸、オクタン酸、ノナン酸、カプ  
5 酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノレ  
ン酸、リノール酸、エルカ酸等の一価脂肪酸の他、コハク酸、アジピン  
酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ドデカン二  
酸等が挙げられる。好適な一価アルコールの脂肪酸エステルとしては、  
例えば、エチルミリステート、イソプロピルミリステート、イソトリデ  
10 シルミリステート、イソプロピルラウレート、イソプロピルカプリレー  
ト、イソプロピルパルミテート、イソプロピルブチレート、アミルブチ  
レート、オクチルブチレート等の一価脂肪酸エステル  
の他、コハク酸ジエチル、コハク酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジ  
15 イソプロピル、アジピン酸ジイソオクチル、アジピン酸ジオクチル、ア  
ジピン酸ジデシル、アジピン酸デシルイソオクチル、アゼライン酸ジエ  
チル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル、セ  
バシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジブチル、  
セバシン酸ジオクチル等が挙げられる。本発明においては、特に、炭素  
20 数が8以上の一価又は二価脂肪酸の低級アルコールエステルの使用が好  
ましい。

アルカノールアミンの具体例としては、ジエタノールアミン、トリエ  
タノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、  
トリイソプロパノールアミン、ジブタノールアミン、トリブタノールア  
ミン等が挙げられる。

## 1 2

前記した常温で液状を示す一価アルコールの脂肪酸エステル及びアルカノールアミンは、有機溶剤に溶解したシクロスポリンの皮膚浸透性を向上させる作用を有するとともに、有機溶剤と混合し、有機溶剤に溶解したシクロスポリンを固体状油性物質中に均一に分散させる作用を示す。

- 5 これらの化合物の配合量は、全外用薬剤に対し、1～15重量%、好ましくは3～10重量%の割合である。また、これらの化合物は、有機溶剤1重量部に対し、2～5重量部、好ましくは2.5～4重量部の割合で用いるのがよい。

- 本発明の外用薬剤は、常温で固体状を示す油性物質を含有する。本明  
10 細書で言う固体状には、半固体状が含まれる。油性物質には、アルコール、脂肪酸、エステル、トリグリセライド、ワックス、ワセリン等が包含される。アルコールとしては、例えば、パルミチルアルコール、ステア  
15 酸、オレイン酸、アラキン酸、ベヘン酸、モンタン酸、メリシン酸、セバシン酸等が挙げられる。エステルとしては、ブチルステアレート、ヘキシルラウレート、ミリスチルミリステート、ドデシルオレエート、2  
20 ーオクチルドデシルミスリステート、ヘキシルデシルオクタノエート、セチルラクテート、カプリル酸グリセリル、カプリン酸グリセリル等が挙げられる。トリグリセライドとしては、天然由来の動物質及び植物質のものを各種用いることができる。これらは一般に油脂と称されるもので工業的に広く入手可能である。多くの種類の植物油、牛脂、肝油、ラノリン、ラード等が挙げられるが、好適には植物油、特にオリーブ、椿

油、大豆油、菜種油、コーン油、ひまし油、サフラワー油等を使用することができる。また、近年アレルギー及び悪性腫瘍等に対する作用が注目されているエイコサペンタデカノイン酸を豊富に含む脱臭された魚油も使用できる。

- 5 油性物質の配合量は特に制約されず、所望される外用薬剤の性状に応じて適当な量を配合するが、一般的には、有機溶媒と常温で液状を示す一価アルコール脂肪酸エステル及び／又はアルカノールアミンとの合計量1重量部に対し、1～10重量部、好ましくは2～8重量部である。

本発明の外用薬剤は、界面活性剤を含有する。界面活性剤としては、  
10 陰イオン性、陽イオン性、非イオン性及び両性の各種界面活性剤が使用可能であるが、皮膚に対する低刺激性の点から、非イオン性界面活性剤が有利に用いられる。非イオン性界面活性剤としては、エチレンオキシド系界面活性剤、ポリヒドロキシ系界面活性剤、高分子系界面活性剤等が包含される。エチレンオキシド系界面活性剤としては、例えば、高級  
15 アルコールのエチレンオキシド付加物、高級脂肪酸のエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールのエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミンのエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミドのエチレンオキシド付加物、多価アルコールのエチレンオキシド付加物、エチレンオキシド／プロピレンオキシドブロック共重合体等が挙げられる。ポリヒドロキシ系界面  
20 活性剤としては、例えば、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、エタノールアミンの脂肪酸アミド及びそれらのアルキレンオキシド付加物等が挙げられる。本発明においては、特に、ポリオキシエ

## 14

チレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレンモノ脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルコールエーテル等が有利に使用される。これらの界面活性剤は、単独又は混合物の形で用いられる。

界面活性剤の配合量は特に制約されず、所望される外用薬剤の性状に応じて適当な量を配合する。一般的には、外用薬剤が非エマルジョンタイプ場合、全外用薬剤中5～50重量%、好ましくは20～45重量%であり、エマルジョンタイプの場合には、1～20重量%、好ましくは5～15重量%である。

本発明の外用薬剤は、必要に応じ、充填剤、シクロスポリンの溶解助剤、増粘剤、着色剤、芳香剤、水、流動パラフィン、スクアラン、乳化安定剤、殺菌剤、防カビ剤等を含有することができる。充填剤としては、有機系及び無機系の微粉末が用いられる。この充填剤の粒径は、通常、0.1～20 $\mu$ m、好ましくは0.5～10 $\mu$ mである。充填剤の好適な例としては、シリカ、アルミナ、チタニア、樹脂粉末、ケイ酸塩粉末、クレイ粉末、セピオライト粉末、モンモリロナイト粉末、含フッ素マイカ粉末、ヒドロキシプロピルセルロース粉末等が挙げられる。シクロスポリンの溶解助剤としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のアルキレングリコールやポリアルキレングリコールが用いられ、その含有量は有機溶剤1重量部に対し、0.2～5重量部の割合である。アルキレングリコールは、シクロスポリンの皮膚浸透を促進させる作用も示す。

## 15

本発明の外用薬剤は、エマルジョン又は非エマルジョンの形態で用いられる。本発明の外用薬剤を非エマルジョンの形態に製剤化する場合、次の成分組成であることが好ましい。

5

(a) シクロスポリン

0.1～10重量%、好ましくは1～7重量%

(b) 有機溶媒

1～40重量%、好ましくは2～20重量%

10

(c) 常温で液体を示す一価アルコールの脂肪酸エステル及び／又はアルカノールアミン

1～15重量%、好ましくは3～10重量%

(d) 常温で固体状を示す油性物質

20～80重量%、好ましくは35～60重量%

(e) 界面活性剤

15

5～50重量%、好ましくは20～45重量%

(f) 充填剤

0～15重量%、好ましくは5～10重量%

20

前記非エマルジョンタイプの外用薬剤において、有機溶媒として低級アルコールを単独で用いる場合、その含有量は、2～15重量%、好ましくは3～10重量%の範囲にするのがよく、また、界面活性剤の含有量は、20～45重量%、好ましくは20～40重量%の範囲にするのがよく、さらに、油性物質の含有量は、35～60重量%、好ましくは40～55重量%の範囲にするのがよい。界面活性剤としては、HLBが8～15、好ましくは9～12のものが用いられる。

前記非エマルジョンタイプの外用薬剤は、シクロスポリンの有機溶剤  
溶液と、常温で液状を示す一価アルコールの脂肪酸エステル及び／又は  
アルカノールアミンを混合し、得られた混合液に、油性物質と界面活性  
剤を添加混合し、次いで必要に応じ、充填剤を添加し、均一に混合する  
5 ことにより調製することができる。

本発明の外用薬剤をエマルジョンの形態に製剤化する場合、次の成分  
組成であることが好ましい。

(a) シクロスポリン

0.1～10重量%、好ましくは1～7重量%

(b) 有機溶媒

1～20重量%、好ましくは2～12重量%

(c) 常温で液状を示す一価アルコールの脂肪酸エステル及び／又はア  
ルカノールアミン

1～15重量%、好ましくは3～10重量%

(d) 常温で固体状を示す油性物質

10～35重量%、好ましくは15～30重量%

(e) 界面活性剤

1～20重量%、好ましくは5～15重量%

(f) 充填剤

0～10重量%、好ましくは0.1～5重量%

(g) 精製水

30～75重量%、好ましくは40～50重量%

前記エマルジョン形態の外用薬剤を製造するには、前記成分(a)～

(f) を加温下で混合して液状油性混合物Aを作り、この混合物Aに、  
攪拌下、加温した精製水Bを添加混合する。精製水Bの添加割合は、混  
合物Aと精製水Bとの合計量に対し、30～75重量%の割合である。

5 精製水Bには、あらかじめ、シクロスポリンの皮膚浸透助剤、粘度調節  
剤や、殺菌剤、アルカノールアミン等の水溶性物質を溶解させることが  
できる。シクロスポリンの皮膚浸透助剤としては、例えば、エチレング  
リコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等のアルキレン  
グリコールが用いられる。粘度調節剤としては、ポリエチレングリコー  
10 ル、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコール；グリセ  
リン等の多価アルコール；カルボキシビニルポリマー等の水溶性ポリマ  
ーが用いられる。エマルジョン形態の外用薬剤は、油／水型及び水／油  
型のものであることができる。油／水型の外用薬剤の場合、界面活性剤  
としては、HLB 9～18を有する界面活性剤が好ましく使用され、水  
15 /油型の場合、HLB 2～8を有する界面活性剤が好ましく使用される。  
エマルジョン形態の外用薬剤に対しては、必要に応じ、流動パラフィン  
やグリセリン、ワセリン等の粘稠な油性物質を混合することもできる。

本発明の外用薬剤の投与に当っては、外用薬剤を直接に1日数回例え  
ば1～3回患部に塗布するか、あるいはパッチ、プラスター、パップ等  
20 の形態に加工し、これを同様に1日数回患部に適用することができる。  
適用回数は該当する疾患の重篤度により適宜増減することができる。

本発明の外用薬剤においては、シクロスポリンを溶解した有機溶剤溶  
液が液状の一価アルコール脂肪酸エステル及び／又はアルカノールアミ  
ンとの混合物の形で油性物質中に均一に分散している。従って、本発明

の外用薬剤は、高い皮膚浸透性を有し、これを病巣部の皮膚に塗るだけで、自己免疫あるいはアレルギー性の皮膚疾患に対してすぐれた治療効果を発揮する。また、本発明の外用薬剤は、皮膚刺激性のないあるいは皮膚刺激性の低いものであり、安全性の点でも非常にすぐれている。

5

本発明のシクロスポリン含有外用薬剤は、各種皮膚疾患の治療剤例えばアトピー性皮膚炎、乾せん、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、円形脱毛症等の治療に著効を示す。さらに、本発明の外用薬剤は、他の皮膚の疾患、例えば熱傷の治療にも有効に用いることができる。さらに、皮膚を移植した場合、移植した皮膚が移植箇所に着生するのを助けるために使用することができる。

10

#### 実施例

次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

#### 実施例 1

外用薬剤成分として以下のものを用いた。

15

シクロスポリン	1 重量%
95%エタノール	3 重量%
イソプロピルミリステート	5 重量%
オリーブ油	48 重量%
ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノステアレート	35 重量%
微粉末状シリカ (エアロジル 200)	8 重量%

20

次に、前記したイソプロピルミリステート、ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノステアレートそしてオリーブ油を50℃に加温下攪拌しながら混合し均質な溶液にした。この加温溶液に、エタノールにシクロ

スポリンを溶解させた溶液を添加混合した。次に、得られた30～35℃の混合物に、エアロジルを添加攪拌して軟膏を得た。

#### 実施例2

5 外用薬剤成分として以下のものを用いた。

シクロスポリン	1重量%
95%エタノール	5重量%
イソプロピルミリステート	5重量%
オリーブ油	4.7重量%
1 ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノオレート	3.5重量%
微粉末状シリカ(エアロジル200)	7重量%

次に、前記成分を用い、実施例1と同様にして外用薬剤を調製した。

#### 実施例3

外用薬剤成分として以下のものを用いた。

15 シクロスポリン	2重量%
95%エタノール	10重量%
イソプロピルミリステート	5重量%
椿油	4.4重量%
ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノステアレート	3.2重量%
20 微粉末状シリカ(エアロジル200)	7重量%

次に、前記成分を用いて実施例1と同様にして外用薬剤を得た。

#### 実施例4

モルモットを用い、その皮膚にジニトロフルオロベンゼン(DNFB)を塗布して感作させた後、再度DNFBを塗布する。このDNFBの塗

## 20

布により、その皮膚には、強い皮膚アレルギー反応が現われる。この反応に対する本発明の薬剤の効果を調べた。

5 Hartley系雄性モルモット（体重40-500g）を用い、感作3日前に、予めシクロホスファミド（200mg/kg）を腹腔内に投与したモルモットの片耳に、50 $\mu$ lの10%DNFB（アセトン：オリーブ油=1：1の混合液に溶解）を塗布した。8日後、前以て脱毛した両側腹に0.5%又は0.1%のDNFB（アセトン：オリーブ油=4：1の混合液に溶解）を20 $\mu$ l塗布し、接触性皮膚アレルギー反

10 応を誘発させた。

両側腹部の対応する位置に、抗原を塗布し、次に実施例1で示した本発明の外用薬剤（シクロスポリン（CP）含有量、0.1%、1%及び10%）をそれぞれ50 $\mu$ l塗布した。この塗布は、1日2回8時間の間隔をおいて行った。特に、最初の塗布は、抗原であるDNFBを塗布し風乾後直ちに行った。

15

アレルギー反応の判定は、抗原塗布後24時間目、48時間目及び72時間目に以下の基準に従って行った。4=赤く腫れ上がっている、3=赤い、2=ピンク色、1=ピンク色のスポット及び0=変化なし。その結果を表1に示す。表1に示した数値は、平均値 $\pm$ 標準誤差（SE）を示す。

20

統計処理は、student's t-testで行い、危険率pがp<0.05のとき有意差ありとした。

0.5%のDNFBの塗布の場合は、次の通りであった。塗布後24時間目から48時間目にかけて、最も強いアレルギー反応が生じた。シ

## 21

クロスポリンを0.1%含む軟膏では、反応をかなり抑えたが、有意差はなかった。一方、シクロスポリンを1%含む軟膏では、24時間目のアレルギー反応を著しく抑え（ $p < 0.01$ ）、48時間目、72時間目についても同様に有意に抑制した。又、シクロスポリンを10%含む軟膏では、1%含む軟膏と同様に、有意な抑制が認められた。なお、軟膏基材のみでは反応を全く抑制できなかった。その結果を表1に示す。

表1

CP濃度(%)	モルモット数	24時間	48時間	72時間
0	9	3.4±0.2	3.4±0.2	2.7±0.2
0.1	9	2.4±0.3	2.7±0.3	1.8±0.3
1.0	9	0.7±0.3**	1.0±0.3**	0.6±0.2**
0	4	3.3±0.3	3.3±0.3	2.3±0.3
10	4	0.8±0.5*	1.0±0.6*	1.0±0.6

\*  $p < 0.05$     \*\*  $p < 0.01$

0.1%のDNFBの塗布の場合は、次の通りであった。塗布後48時間目に最も強いアレルギー反応が生じた。シクロスポリンを0.1%含む外用薬剤では、24時間目の反応を著しく抑制した（ $p < 0.01$ ）、48時間目、72時間目についても同様に有意に抑制した。シクロスポリンを1%及び10%含む外用薬剤については、0.1%含む外用薬剤と同じく何れも有意な抑制が認められた。なお、外用薬剤の基剤のみ

22

では、反応を全く抑制できなかつた。この結果を表2に示す。

表2

5	試料		24時間	48時間	72時間
	CP濃度(%)	モルモット数			
	0	8	2.1±0.3	3.1±0.2	2.5±0.2
	0.1	8	0.3±0.2**	1.0±0.2**	0.8±0.2**
	1.0	8	0.1±0.1**	0.4±0.3**	0.1±0.1**
	0	4	2.0±0.4	3.0±0	2.3±0.3
10	10	4	0 ±0*	0.5±0.3*	0.3±0.3*

\* p<0.05      \*\* p<0.01

#### 実施例5

本発明の外用薬剤の臨床上の効果を示す。

##### (症例1)

15      27才の男性。アトピー性皮膚炎。3才からアトピー性皮膚炎にかかり、8才時に一時寛解したが、22才より再度出現。これまで、各種のステロイド軟膏を使用したか、殆ど有効でなかつた。本発明の10%シクロスポリン含有軟膏を使用したところ、塗布後4~5時間目から痒みが消失し、その後1日2回の塗布で、3日目からアトピー性皮膚炎特有  
20      の苔せん化した皮疹は、全く消失した。

##### (症例2)

6才の男児。アトピー性皮膚炎。3才時よりアトピー性皮膚炎を発症。経口剤として、アゼプチン、ザジデン及びリザベン、軟膏としてリンデ

## 23

ロンV、ロコルテン及びメサデルムを投与したが、効果が認められなかった。本発明の5%シクロスポリン含有軟膏を使用したところ、塗布後5時間以内に痒みが全く消失し、24時間以内に塗布部のそう痒、紅斑、湿潤びらん面が消失した。

5

## (症例3)

52才の男性。乾せん性関節炎、湿潤を伴い、境界が明瞭でしかも表面に鱗屑を付着した紅斑面に、本発明の1%シクロスポリン含有軟膏を使用したところ、24時間後にA u s p i t z現象が改善し、3日目には、紅斑面も劇的に消失した。

10

## 実施例6

本発明の外用薬剤の有効性を示すために、表3に示す成分組成の軟膏を作り、その薬効を実施例4と同様にして評価した。その結果を表3に示す。

15

20

表3

成分	含有量 (w t %)						
	実験番号						
	1*	2*	3	4	5	6	7
シクロスポリン	5	5	5	5	10	5	10
95%エタノール	0	0	2	5	10	5	10
イソプロピルミリ ステート	5	5	5	5	5	0	3
オリーブ油	48	48	48	45	35	36	36
ポリオキシエチレング リコールモノステア レート	35	35	35	35	35	36	36
エアロジル	5	7	5	5	5	6	6
トリエタノールアミン	2	0	0	0	0	3	2
薬効の有無	無	無	有	有	有	有	有

\*比較例を示す

## 比較例

以下のシクロスポリン含有外用薬剤を調製した。

- 20 (i) シクロスポリン5wt%含有ひまし油懸濁物。
- (ii) 20wt%プロピレングリコール含有ヒマシ油中にシクロスポリン5wt%を懸濁した液剤。
- (iii) シクロスポリン10重量%、オリーブ油43重量%、エタノー

ル10重量%、ポリエキシエチレン(5)オレエート7重量%及びコロイド状二酸化珪素30重量%からなる軟膏。

5 以上の外用薬剤の薬効を実施例4と同様にして評価したところ、いずれも有意な薬効を示さなかった。

#### 実施例7

外用薬剤成分として以下のものを用いた。

	シクロスポリン	5重量%
	95%エタノール	2重量%
10	イソプロピルミリステート	7重量%
	椿油	40重量%
	ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノステアレート	41重量%
	微粉末状シリカ(エアロジル200)	5重量%

次に、前記成分を用いて実施例1と同様にして外用薬剤を得た。

#### 15 実施例8

外用薬剤成分として以下のものを用いた。

	シクロスポリン	5重量%
	95%エタノール	5重量%
	イソプロピルミリステート	7重量%
20	椿油	39重量%
	ポリオキシエチレン(5)グリセリルモノステアレート	39重量%
	微粉末状シリカ(エアロジル200)	5重量%

次に、前記成分を用いて実施例1と同様にして外用薬剤を得た。

#### 実施例9

実施例7及び実施例8で得た各外用薬剤を、密封した状態で、相対湿度75%、温度40℃で6ヵ月間保存した後、保存後の薬剤中のシクロスポリンの含有率を測定した。その結果、薬剤中のシクロスポリン含有量は、保存前と保存後において殆んど変化がなく、本発明の薬剤においては、シクロスポリンは安定に保持されることが確認された。

#### 実施例10

シクロスポリン50g、2-オクチルドデカノール70g、ミリスチン酸イソプロピル30g、ミリスチン酸イソトリデシル20g、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン10g、モノステアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリル50g、モノステアリン酸ソルビタン10g、セタノール30g、セバシン酸ジエチル40g、オリーブ油30gを80℃に加温溶解する(混合物A)。一方、プロピレングリコール30g、ジイソプロパノールアミン20g、カルボキシビニルポリマー2g、パラヒドロキシ安息香酸メチル1g、パラヒドロキシ安息香酸プロピル1gに精製水596mlを加え、約82℃以上に加温する(混合物B)。両者が所定の温度に到達したなら、混合物Aを激しく攪拌しながら混合物Bを少しずつ加えて乳化する。加え終わったら、加温を停止し、室温で攪拌しながら60~55℃で精製水を加えて全体を1kgとする。全体を放置、脱泡後に容器に充填する。

この処方においては、モノステアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリルは、2.0重量%のポリオキシエチレン(2)セチルエーテルに、モノステアリン酸ソルビタンは同様のスクワランSKに、及びセタノールは同様のベヘニルアルコールに置換することができる。一方、混

合物Bの精製水は、全量を流動パラフィンに置換することができる。

#### 実施例11

シクロスポリン50g、エタノール50g、イソプロピルミリステ  
5 ト50g、ポリエチレングリコール(400)50g、セバシン酸ジエ  
チル30g、オリーブ油80g、モノステアリン酸ポリオキシエチレン  
(5)30g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(40)30  
g、モノステアリン酸ソルビタン20gを混合して、加温溶解する(混  
合物A)。一方、ポリエチレングリコール50g、ジイソプロパノール  
10 アミン20g、カルボキシビニルポリマー10g、パラヒドロキシ安息  
香酸メチル1g、パラヒドロキシ安息香酸プロピル1gを約528ml  
の精製水に加温溶解する(混合物B)。混合物Aを激しく攪拌しながら  
混合物Bを少しずつ加えて、乳化する。混合物Bを加え終わったら、精  
製水を添加して全量を1kgとする。

15 この処方においては、ジイソプロパノールアミンを同様のトリエタノ  
ールアミンに置き換えることができる。

#### 実施例12

シクロスポリン50g、オリーブ油50g、オクチルアルコール10  
0g、ミリスチン酸イソプロピル30g、ミリスチン酸イソトリデシル  
25g、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン20g、  
20 モノステアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリル60g、モノス  
テアリン酸ソルビタン20g、セタノール30g、ステアリン酸25g、  
セバシン酸ジエチル35gを80℃に加温溶解する(混合物A)。これ  
とは別にプロピレングリコール20g、ジイソプロパノールアミン20

## 28

g、カルボキシビニルポリマー2g、パラヒドロキシ安息香酸メチル0.5g及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル0.5gを400mlの精製水に加え、82℃以上に加温して溶解させる（混合物B）。混合物Aを80℃に保ち、激しく攪拌しながら混合物Bを少しずつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、攪拌を続けながら、乳化液の温度が60～55℃に低下した時点で、あらかじめ80℃に加温した精製水を加えて全体を1kgとする。全体を放置、脱泡後にクリーム状の軟膏を容器に充填する。この処方において、ミリスチン酸イソプロピルは、

5 パルミチン酸イソプロピルに置換することができる。

## 10 実施例13

シクロスポリン50g、ミツロウ30g、2,6-ジメチル-4-ヘプタノール80g、ミリスチン酸イソプロピル40g、ミリスチン酸イソトリデシル20g、オリーブ油30g、ヘキサステアリン酸POE

(6) ソルビット20g、POE(60)硬化ヒマシ油20g、モノス

15 テアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリル60g、セトステアリールアルコール40g、セバシン酸ジエチル40gを混合し、80℃に加温溶解する（混合物A）。別にプロピレングリコール30g、カルボキシビニルポリマー2g、ジイソプロパノールアミン20g、パラヒドロキシ安息香酸メチル0.5g及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル0.

20 5gを510mlの精製水に加え、82℃以上に加温して溶解させる（混合物B）。混合物Aを80℃に保ち、激しく攪拌しながら混合物Bを少しずつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、攪拌を続けながら、乳化液の温度が60～55℃に低下した時点で、あらかじ

め80℃に加温した精製水を加えて全体を1kgとする。全体を放置、脱泡後に容器に充填する。

この処方ではミツロウの代わりにポリオキシエチレンラノリンアルコールあるいはミツロウ誘導体を、ミリスチン酸イソトリデシルをシリコン油0.2重量%に、オレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンを他のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに、モノステアリン酸ソルビタンをスクワランSKに、精製水を流動パラフィンに置換することができる。

#### 10 実施例14

シクロスポリン50g、モノカプリル酸プロピレングリコール80g、ミリスチン酸イソプロピル30g、モノステアリン酸PEG(25EO)30g、ポリエチレングリコール30g、ミリスチン酸イソトリデシル20g、セタノール20g、オリーブ油50g、鯨ロウ80g、モノステアリン酸ソルビタン30g、モノステアリン酸ポリオキシエチレン  
15 (5)グリセリル30g、ステアリン酸30g、ジイソプロパノールアミン20g、セバシン酸ジエチル40gを混合し、80℃に加温溶解する(混合物A)。別にプロピレングリコール30g、カルボキシビニルポリマー2g、ジイソプロパノールアミン15g、パラヒドロキシ安息香酸メチル0.5g及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル0.5gを4  
20 00mlの精製水に加え、82℃以上に加温して溶解させる(混合物B)。混合物Aを80℃に保ち、激しく攪拌しながら混合物Bを少しずつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、攪拌を続けながら乳化液の温度が60~55℃に降下した時点で、あらかじめ80℃に加温

## 30

した精製水を加えて全体を1kgとする。全体を放置、脱泡後に容器に充填する。

## 実施例15

5 シクロスポリン50g、2-オクチルドデカノール70g、イソプレングリコール30g、セバシン酸ジエチル40g、ミリスチン酸イソプロピル30g、ミリスチン酸イソトリデシル30g、鯨ロウ60g、セタノール30g、ステアリン酸40g、POE(5)グリセリルモノステアレート20g、モノステアリン酸PEG(40EO)20g、モノ  
10 ステアリン酸ソルビタン10g、オリーブ油50g、プロピルパラベン1gを混合し、80℃に加温する(混合物A)。別に、ブチレングリコール30g、ジイソプロパノールアミン20g、メチルパラベン1gを精製水460mlに加え、82℃以上に加温して溶解させる(混合物B)。  
15 混合物Aを80℃に保ち、激しく攪拌しながら混合物Bを少しずつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、攪拌を続けながら、乳化液の温度が60~55℃に低下した時点で、あらかじめ80℃に加温した精製水を加えて全体を1kgとする。全体を放置、脱泡後容器に充填する。

## 実施例16

20 シクロスポリン50gを2-オクチルドデカノール80gに溶解し、この溶液を、ミリスチン酸イソプロピル40g、オリーブ油370g、POE(5)グリセリルモノステアレート378g、POE(9)ラウリルエーテル2g及びモノステアリン酸ソルビタン10gからなる混合物の加温溶液と混合し、得られた混合物に微粉末状シリカ(エアロジル

200) 70 gを混合した。このようにして非エマルジョンタイプの外用剤を得た。

#### 実施例17

5 実施例15と同様にして得たシクロスポリン含有クリーム状軟膏の効果を、マウスの皮膚移植により確認した。

5週令の雄性CBA系マウス10匹の皮膚を、同令の雄性C3H/HeN系マウスに移植し、移植3日目から実施例12に従って調製した軟膏約0.1gを一日2回移植部とその周辺の皮膚に移植片が脱落するまで塗布した。その結果は表4に示すとおりである。

10

表4

シクロスポリン濃度(%)	生着期間*	延長効果	有意差**
5.0	> 60	> 397	P < 0.001
1.0	31.3 ± 1.43	207	P < 0.001
0.0 (基剤対照)	15.1 ± 0.78	100	

15

\* 平均値 ± SE \*\* Student's t-test

20

シクロスポリン無添加のクリームを塗布した対照群では、移植片は平均12.7日で脱落したが、5%シクロスポリン含有クリームを塗布した群は、すべての移植片が60日以上生育した。また、1%シクロスポ

## 32

リン含有クリームを塗布した群では、移植片の生着期間が有意に延長し、平均生着数は31.3日であった。

## 実施例18

5 体重約300gの8匹のハートレイ系雄性モルモットにシクロフォス  
ファマイド150mg/kgを腹腔内に投与し、3日後に10%ジニト  
ロフルオロベンゼン(DNFB)の溶液50 $\mu$ lを片側の耳に塗布した。  
なお使用したDNFBは、アセトンとオリーブ油の(1:1)混合溶媒  
に溶解して溶液として用いた。8日後に両側腹部の毛をバリカンで刈り  
10 取り、20 $\mu$ lの0.1%DNFB溶液を塗布し、接触性皮膚アレルギー  
を惹起させた。その直後にDNFBを塗布した部位に実施例15と同  
様にして得たシクリスポリン軟膏を0.1g塗布し、引き続き8時間後  
に実施例15と同様にして得たシクリスポリン軟膏を塗布した。対照群  
にはシクリスポリンを含まない実施例15の基剤を、同様のスケジュー  
15 ルで塗布した。

アレルギー反応の判定は、抗原塗布の24時間後、48時間後及び7  
2時間後に次の基準に従って行った。4=盛り上がった発赤、3=発赤、  
2=皮膚がピンクを呈する炎症、1=薄いピンクを呈する炎症、0=変  
化なし。その結果は表5に示すとおりである。

3 3

表 5

シクロスポリン濃度(%)	皮膚反応強度(平均値±SE)		
	24時間	48時間	72時間
1.0	0.0±0.0**	0.3±0.2**	0.1±0.1**
0.1	0.3±0.3**	0.9±0.2**	0.7±0.3**
0.0(基剤対照)	2.2±0.3**	3.1±0.2**	2.4±0.2**

\*\*P&lt;0.001 in Student's t-test

この実験ではDNFB塗布24時間から48時間にかけて、最も強い  
 15 アレルギー反応を惹起された。しかし、1.0%のシクリスポリン軟膏  
 は、アレルギー反応を強く抑制し、0.1%の軟膏も反応を有意に抑制  
 した。

20

## 34

## 請求の範囲

(1) (a) シクロスポリン、(b) シクロスポリンを溶解させるための有機溶剤、(c) 25℃で液状を示す全炭素数が8以上の一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又は25℃で液状を示すアルカノールアミン、(d) 25℃で固体状を示す油性物質及び(e) 界面活性剤からなり、該シクロスポリンの含有量が0.1~10重量%の範囲にあり、該一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又はアルカノールアミンの含有量が1~15重量%の範囲にあることを特徴とするシクロスポリン含有外用薬剤。

(2) 該有機溶剤が、25℃で液状を示す脂肪族アルコールである請求の範囲第1項の薬剤。

(3) 該脂肪族アルコールが、低級アルコールである請求の範囲第2項の薬剤。

(4) 該低級アルコールが、エタノールである請求の範囲第3項の薬剤。

(5) 該脂肪族アルコールが、分枝鎖を有する炭素数8以上の高級アルコールである請求の範囲第2項の薬剤。

(6) 該高級アルコールが、2-オクチルドデカノールである請求の範囲第5項の薬剤。

(7) 該有機溶剤が、常温で液状を示す多価アルコールの脂肪酸モノエステルである請求の範囲第1項の薬剤。

(8) 該多価アルコールの脂肪酸モノエステルが、プロピレングリコ

## 35

ールカプリル酸モノエステル又はプロピレングリコールカプリン酸モノ  
エステルである請求の範囲第7項の薬剤。

5 (9) 該有機溶剤が、シクロスポリン1重量部に対して、0.5～1  
0重量部の割合で存在する請求の範囲第1項～第8項のいずれかの薬剤  
。

(10) 該一価アルコールの脂肪酸エステルが、炭素数8以上の一価脂  
肪酸のエステルである請求の範囲第1項～第9項のいずれかの薬剤。

10 (11) 該一価アルコールの脂肪酸エステルが、炭素数が4以上の2価  
脂肪酸のジエステルである請求の範囲第1項～第9項のいずれかの薬剤。

(12) 該一価アルコールの脂肪酸エステルが、ミリスチン酸エステル  
及び/又はセバシン酸ジエステルである請求の範囲第1項～第9項のい  
ずれかの薬剤。

15 (13) 該油性物質が融点25℃以上の脂肪酸、アルコール、エステル  
及びトリグリセライドの中から選ばれる少なくとも1種である請求の範  
囲第1項～第12項のいずれかの薬剤。

(14) 該トリグリセライドが植物油である請求の範囲第13項の薬剤。

(15) 該界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である請求の範囲第1  
項～第14項のいずれかの薬剤。

20 (16) 充填剤を含む請求の範囲第1項～第15項のいずれかの薬剤。

(17) アルキレングリコール及び/又はポリアルキレングリコールを  
含む請求の範囲第1項～第16項のいずれかの薬剤。

(18) (a) シクロスポリン、(b) 低級アルコール、(c) 25℃で  
液状を示す全炭素数が8以上の一価アルコールの脂肪酸エステル及び/

## 36

又は25℃で液状を示すアルカノールアミン、(d) 25℃で固体状を示す油性物質及び(e) 界面活性剤からなり、該シクロスポリンの含有量が0.1～10重量%の範囲にあり、低級アルコールの含有量が2～1.5重量%の範囲にあり、該一価アルコールの脂肪酸エステル及び/又はアルカノールアミンの含有量が1～1.5重量%の範囲にあることを特徴とするシクロスポリン含有外用薬剤。

(19) 該低級アルコールが、エタノール、イソプロパノール、プロパノールおよびイソブタノールの中から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第18項の薬剤。

(20) 該一価アルコールの脂肪酸エステルが、炭素数8から24までの直鎖状又は分岐状脂肪酸エステルである請求の範囲第18項又は第19項の薬剤。

(21) 該油性物質が、植物油である請求の範囲第18項～第20項のいずれかの薬剤。

(22) 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である請求の範囲第18項～第21項のいずれかの薬剤。

(23) 充填剤5～10重量%含有する請求の範囲第18項～第22項のいずれかの薬剤。

(24) シクロスポリン0.1～10重量%、エタノール2～15重量%、イソプロピルミリステート1～15重量%、オリーブ油又は椿油35～60重量%、界面活性剤20～40重量%及びシリカ5～10重量%よりなるシクロスポリン含有外用薬剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00798

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl <sup>5</sup> A61K37/02, 9/06				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	A61K37/02, 9/06			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
Chemical Abstracts	1967 - 1992			
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	JP, A, 3-109332 (Shiseido Co., Ltd.), May 9, 1991 (09. 05. 91), Claim, lower left column, page 4	1-24		
A	JP, A, 2-121929 (Sand AG.), May 9, 1990 (09. 05. 90), Claim, upper right column, page 6 & GB, A, 2222770 & DE, A, 3930928 & FR, A, 2636534 & AU, A, 8941400 & CH, A, 679118 & ZA, A, 8907066	1-24		
A	JP, A, 2-17127 (Sand AG.), January 22, 1990 (22. 01. 90), Claim & GB, A, 2218334 & DE, A, 3915617 & FR, A, 2631235 & CH, A, 679119	1-24		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
September 14, 1992 (14. 09. 92)	October 6, 1992 (06. 10. 92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.<sup>8</sup></b> <b>A61K37/02, 9/06</b>		
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	
IPC	A61K37/02, 9/06	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
Chemical Abstracts 1967-1992		
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
A	JP, A, 3-109332 (株式会社 資生堂), 9. 5月. 1991 (09. 05. 91), 特許請求の範囲及び第4頁左下欄	1-24
A	JP, A, 2-121929 (サンド・アクチエンゲゼルシャフト) 9. 5月. 1990 (09. 05. 90), 特許請求の範囲及び第6頁右上欄 &GB, A, 2222770&DE, A, 3930928 &FR, A, 2636534&AU, A, 8941400 &CH, A, 679118&ZA, A, 8907066	1-24
A	JP, A, 2-17127 (サンド・アクチエンゲゼルシャフト), 22. 1月. 1990 (22. 01. 90), 特許請求の範囲, &GB, A, 2218334 &DE, A, 3915617&FR, A, 2631235 &CH, A, 679119	1-24
※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	国際調査報告の発送日	
14. 09. 92	06.10.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 8 3 1 4
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	松 浦 新 司