

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5272384号
(P5272384)

(45) 発行日 平成25年8月28日 (2013. 8. 28)

(24) 登録日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/192 (2006. 01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 1/02 (2006. 01)

A 6 1 P 1/02

C 0 7 C 59/125 (2006. 01)

C 0 7 C 59/125

E

請求項の数 4 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2007-302765 (P2007-302765)
 (22) 出願日 平成19年11月22日 (2007. 11. 22)
 (65) 公開番号 特開2009-126813 (P2009-126813A)
 (43) 公開日 平成21年6月11日 (2009. 6. 11)
 審査請求日 平成22年11月15日 (2010. 11. 15)

(73) 特許権者 000002819
 大正製薬株式会社
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
 (72) 発明者 塩本 秀己
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内
 (72) 発明者 浅野 年紀
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正
 製薬株式会社内
 審査官 高橋 樹理

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔粘膜疾患の治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ソファルコンを有効成分として含有することを特徴とする口腔粘膜疾患の予防又は治療剤。

【請求項 2】

口腔粘膜疾患が疼痛或いは接触痛を伴う口腔粘膜疾患である、請求項 1 に記載の予防又は治療剤。

【請求項 3】

口腔粘膜疾患が食物の摂取障害や発語障害を伴う口腔粘膜疾患である、請求項 1 に記載の予防又は治療剤。

【請求項 4】

経口用製剤である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の口腔粘膜疾患の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品の分野におけるソファルコンを有効成分とした口腔粘膜疾患の予防又は治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

口腔粘膜とは、舌、歯肉、頬、口唇、口蓋などを覆っている軟組織であり、この粘膜上に生じる病変を総称して口腔粘膜疾患と呼ぶ。口腔粘膜疾患の中では粘膜の滲出性炎が多く、この口腔粘膜の炎症は口内炎と称される。口内炎はそれぞれの病態によりアフタ性、カタル性、紅斑あるいはびらん性、潰瘍性、偽膜性などに分類される。口内炎のうち歯肉、舌、口唇に限局しているものを特に歯肉炎、舌炎、口唇炎ということもある（非特許文献1参照）。

【0003】

一方、アフタを形成するが周囲に炎症像を伴わず、口腔内にアフタが定期的あるいは不定期的に再発する疾患を再発性アフタと呼ぶ。この疾患は、口内炎の一つとして認識されている場合が多いが、炎症像を伴わないものが多いことから、口内炎とは異なる疾患として分類する説もある。口腔粘膜における境界明瞭な類円形の小さな潰瘍で表面を白色ないし黄色の偽膜で覆われ発赤を認める病変であり、それらは痛みを伴う。また、発生頻度が高く、全人口の20%程度が罹患すると考えられている。

10

【0004】

これら口腔粘膜疾患発症の原因は不明であるが、免疫系のバランス異常が関与すると推測されており、その他の原因としては疲労、ストレス、女性の性周期などの関与が示唆されている（非特許文献2参照）。本症は疼痛あるいは接触痛を伴うことから食物の摂取障害や発語障害など患者にとって深刻な問題となっており、早期に治療することが望まれる。

【0005】

20

口腔粘膜疾患の治療薬としては、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド等のステロイド系抗炎症剤が軟膏、局所用錠剤、局所噴霧剤等の形態で用いられる（特許文献1参照）。しかし、ステロイド系抗炎症剤を配合した軟膏、局所用錠剤などの局所適用は口腔粘膜疾患が細菌性の場合や口腔内細菌等による症状の悪化を引き起こす場合もあり問題であった。ステロイド系抗炎症剤以外にも、ビタミンB群が内服剤として用いられている（特許文献2参照）。一方、胃潰瘍、胃炎治療薬を口腔粘膜疾患に使用することに関してはエカベトナトリウムの局所適用があげられる（特許文献3参照）が、実用化には至っていない。

【0006】

上記のような薬剤は主に軟膏、局所用錠剤、噴霧などの局所適用を対象としていたが、薬剤が口腔内に残存することによる口腔内の異物感、違和感や苦みの持続などが使用上の問題となっていた。

30

【0007】

ソファルコンは胃炎、胃潰瘍治療効果を有する公知の化合物であり、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善、胃潰瘍に適用されるが、ソファルコンを口腔粘膜疾患の治療に使用することについては知られていない。

【0008】

【特許文献1】特開2003-226644

【特許文献2】特開2007-55912

【特許文献3】特開2003-2828

40

【非特許文献1】臨床医のためのオーラルメディシン口腔内科学、榎本昭二、作田正義、南雲正男編集：111、131-134

【非特許文献2】口内炎、口腔乾燥症の正しい口腔ケア、南雲正男編集：2-3、16-24

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、安全でより効果的な口腔粘膜疾患の治療に有用な経口用薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、鋭意検討した結果、ソファルコンが経口投与により口腔粘膜疾患の治療に優れた効果を発揮することを見出し、本発明を完成させた。

【 0 0 1 1 】

すなわち本発明は、

(1) ソファルコンを有効成分として含有することを特徴とする口腔粘膜疾患の予防又は治療剤。

(2) 経口用製剤である (1) 記載の口腔粘膜疾患の予防又は治療剤。
である。

【 発明の効果 】

10

【 0 0 1 2 】

ソファルコン含有経口製剤は、口腔粘膜疾患の治療を促進する優れた効果を示した。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 3 】

ソファルコンとは特公昭 5 7 - 4 0 8 0 6 号に記載のあるイソプレニルカルコン化合物である。上記公報中に記載されている方法又はそれに準じた方法で製造することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明の医薬組成物の好ましい適用対象は口腔粘膜疾患であり、口腔粘膜疾患のうち、さらに好ましい適用対象は口内炎である。口内炎のうち特に好ましい適用対象はアフタ性口内炎である。口腔粘膜疾患のうち、別の好ましい適用対象は再発性アフタである。再発性アフタとはアフタが口腔粘膜に繰り返し生じる現象で、炎症像を伴わないものが多い。

20

【 0 0 1 5 】

ソファルコンを口腔粘膜疾患の治療又は予防剤として使用する場合、経口剤として投与することが特に好ましい。ソファルコンを経口で投与することを想定した場合、錠剤、カプセル剤、細粒剤、微粒剤、チュアブル剤、トローチなどの固形製剤で摂取することが可能である。また、液剤、ドライシロップ剤などで摂取することも可能である。

【 0 0 1 6 】

また、発明の効果を損なわない質的および量的範囲で、ビタミン、キサンチン誘導体、アミノ酸などを添加することができる。さらに必要に応じて他の公知の添加剤として、生薬、天然物、賦形剤、pH調整剤、清涼化剤、懸濁化剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味剤、界面活性剤、可塑剤、香料などを混合することができる。

30

【 0 0 1 7 】

通常、成人にはソファルコンとして1回50～200mgを1日2～3回経口投与することが望ましく、1回100mgを1日3回経口投与することがさらに望ましい。また、この投与量は投与ルート、年齢、性別、症状の重症度などにより適宜増減することも可能である。

【 実施例 】

【 0 0 1 8 】

40

試験例

Wistar系雄性ラット(8週齢、日本S L C)を用いた。ラットは飼育期間中、餌および水を自由に摂取させ、室温 23 ± 1 、湿度 $50 \pm 5\%$ 、12時間の明暗サイクルの一定環境で飼育した。

ベントバルビタール(50mg/kg、i.p.)麻酔下でラットの口腔粘膜を露出させ、粘膜下に20%酢酸生理食塩水溶液20μLを注入した。24時間後エーテル麻酔下に粘膜の炎症部位について、長軸径とそれに直交する短軸径をノギスにて測定し、炎症面積を四角に近似して算出した。炎症面積が一定になるよう群分けを行い、群分け当日から薬物投与を開始した。投与サンプルには大正製薬株式会社製のソロン細粒20%(製品1g中ソファルコン200mg含有)を用いた。ソロン細粒20%を水に懸濁し、200mg

50

/ kg (ソファルコンとして) の用量で 1 日 2 回、午前と午後に経口投与した (1 日あたり 400 mg / kg)。対照群には水を経口投与した。上記条件で毎日経口投与を行い、投与終了翌日 (投与開始後 1、4、7、8、9、10 及び 11 日後) にエーテル麻酔下で、炎症面積を測定した。

結果を表 1 に示した。ラットの口腔粘膜に酢酸を注入すると 24 時間後の炎症面積は約 25 mm² であった。その後、炎症面積は経日的に消退し、対照群では薬物投与開始から 11 日後には炎症像がほぼ消失した。サンプル投与群では、表 1 から明らかなように、この口内炎の治癒を 4 日目以降、促進する作用が認められ、投与開始から 7 日目及び 8 日目において対照群に比較して有意な炎症面積の縮小が認められた。すなわち、ソファルコンが口腔粘膜疾患の治癒を促進することが明らかになった。

10

【 0019 】

【表 1】

処置	投与量	1日目	4日目	7日目	8日目
対照	—	25.0 ± 1.3	24.8 ± 2.2	16.9 ± 1.8	13.4 ± 1.1
ソファルコン	200mg/kg	24.8 ± 1.3	18.9 ± 2.0	9.0 ± 1.6	6.4 ± 0.9
有意差		なし	なし	p<0.01	p<0.01

処置	投与量	9日目	10日目	11日目
対照	—	5.4 ± 0.9	3.2 ± 1.0	0.6 ± 0.3
ソファルコン	200mg/kg	3.0 ± 1.0	2.0 ± 0.9	1.0 ± 0.5
有意水準		なし	なし	なし

20

【産業上の利用可能性】

【 0020 】

本発明により、ソファルコンを有効成分として含有する口腔粘膜疾患の経口用薬剤を提供することが可能となる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 07 - 179346 (JP, A)

特開平 10 - 109942 (JP, A)

伊藤公訓ら, 新薬と臨床, 2006年, Vol.55, No.10, p.46-54

岡寛ら, Prog. Med., 2004年, Vol.24, p.2591-2596

藤原豊博, 薬事, 2006年, Vol.48, No.5, p.121-125

MURAMATSU, M. et al., Life Sciences, 1987年, Vol.41, No.3, p.315-322

WU-WANG, C.Y et al., Archs. oral Biol., 1995年, Vol.40, No.12, p.1093-1098

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/192

A61P 1/02

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)