

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5686603号  
(P5686603)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月30日(2015.1.30)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/22	(2006.01)
A 61 K 9/22	(2006.01)
A 61 K 9/52	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K	31/22
A 61 K	9/22
A 61 K	9/52
A 61 K	45/00
A 61 K	47/10

請求項の数 17 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-537516 (P2010-537516)
(86) (22) 出願日	平成20年12月12日 (2008.12.12)
(65) 公表番号	特表2011-507808 (P2011-507808A)
(43) 公表日	平成23年3月10日 (2011.3.10)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2008/004113
(87) 國際公開番号	W02009/074811
(87) 國際公開日	平成21年6月18日 (2009.6.18)
審査請求日	平成23年12月8日 (2011.12.8)
(31) 優先権主張番号	0724279.5
(32) 優先日	平成19年12月12日 (2007.12.12)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)

前置審査

(73) 特許権者	501361529 フォトキュア エイエスエイ ノールウェー エヌ-0275 オスロ フォフスファイエン 4
(74) 代理人	110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(72) 発明者	クラヴェネス、ヨー ノルウェー、エヌ-1166 オスロー、 ミッドタッセン 5
(72) 発明者	ステンスルッド、グリー ノルウェー、エヌ-1484 ニッテダル 、スコグファイエン 75

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経口投与用の固形医薬品であって、前記固形医薬品は、5-アミノレブリン酸(5-ALA)エステルまたは薬学的に許容可能なその塩である光増感剤と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含み、

前記固形医薬品は、腸溶性かつ胃耐性なコーティングでコーティングされ、かつ、投与後、前記光増感剤の異なる放出特性を実現可能である、ペレット剤、丸剤、顆粒剤もしくは小型錠剤の複数を含む単一の錠剤もしくはカプセル剤の形態か、または、

腸溶性かつ胃耐性なコーティングでコーティングされた複数のペレット剤、丸剤、顆粒剤もしくは小型錠剤を各々が含む錠剤もしくはカプセル剤を複数含み、前記個々の錠剤もしくはカプセル剤は、投与後の前記光増感剤の放出特性が異なる剤型で、

提供される固形医薬品。

## 【請求項 2】

前記少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤が、飽和ヤシ油およびパーム核油由来のカプリル酸ならびにカプリン脂肪酸とグリセリンまたはプロピレングリコールとのエステルを含む油である請求項1に記載の固形医薬品。

## 【請求項 3】

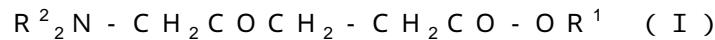
33 ~ 64 の融点と、1 ~ 14 のHLB値とを有する、脂肪酸エステルまたはグリセロールおよびPEGエステルまたはポリグリコール化グリセリドを含む遅延放出剤をさらに含む請求項1に記載の固形医薬品。

## 【請求項 4】

前記コーティングが、6.5のpHで分解する請求項1に記載の固体医薬品。

## 【請求項 5】

前記光増感剤は、一般式Iの化合物または薬学的に許容可能なその塩である請求項1に記載の固体医薬品。



式中、R<sup>1</sup>は、置換または非置換の、直鎖状、分岐状または環状のアルキル基であり、各R<sup>2</sup>は、独立して、水素原子である。

## 【請求項 6】

式Iにおいて、R<sup>1</sup>は、非置換アルキル基である請求項5に記載の固体医薬品。 10

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルを表す請求項5に記載の固体医薬品。

## 【請求項 8】

前記化合物は、メチルALAエステル、エチルALAエステル、プロピルALAエステル、ブチルALAエステル、ペンチルALAエステル、ヘキシルALAエステル、オクチルALAエステル、2-メチルペンチルALAエステル、4-メチルペンチルALAエステル、1-エチルブチルALAエステル、および3,3-ジメチル-1-ブチルALAエステルから選択される請求項5に記載の固体医薬品。

## 【請求項 9】

前記化合物が、ヘキシルALAエステルまたは薬学的に許容可能なその塩である請求項5に記載の固体医薬品。 20

## 【請求項 10】

前記化合物が、ヘキシルALAエステルの塩酸塩である請求項9に記載の固体医薬品。

## 【請求項 11】

下部消化器系における癌性症状の光動力学的治療もしくは診断または、結腸炎、クローグン病、および過敏性腸疾患から選択される下部消化器系における非癌性症状の光動力学的治療もしくは診断における経口投与のための請求項1~10のいずれか一項に記載の固体医薬品。

## 【請求項 12】

下部消化器系における癌性症状の光動力学的治療または診断に用いられるための請求項1~10に記載の固体医薬品。 30

## 【請求項 13】

結腸癌の光動力学的治療または診断において用いられるための請求項1~12に記載の固体医薬品。

## 【請求項 14】

さらに、抗癌剤を含む請求項1~13に記載の固体医薬品。

## 【請求項 15】

下部消化器系における癌性症状の光動力学的治療もしくは診断または、結腸炎、クローグン病、および過敏性腸疾患から選択される下部消化器系における非癌性症状の光動力学的治療もしくは診断する方法において用いられるための請求項1~10のいずれか一項に記載の固体医薬品であって、 40

前記方法は、

(a) 請求項1~10のいずれか1項に記載の固体医薬品を動物に経口投与する工程と、

(b) 光増感剤が所望の部位において有効な組織濃度を得るのに必要な期間、任意に待機する工程と、

(c) 前記光増感剤を光活性化する工程とを含む固体医薬品。

## 【請求項 16】

手術方法または医薬において用いられる請求項1~10のいずれか一項に記載の固体医薬品。 50

**【請求項 17】**

下部消化器系における癌性症状の光動力学的治療もしくは診断または、結腸炎、クローアン病、および過敏性腸疾患から選択される下部消化器系における非癌性症状の光動力学的治療もしくは診断において用いられるための請求項 16に記載の固形医薬品。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、癌等の症状の光動力学的治療および診断方法、特に、このような方法における、5-アミノレブリン酸(5-ALA)またはその前駆体もしくは誘導体(例えば、5-ALAエステル)である光増感剤を含む固形医薬品の使用に関する。本明細書に記載される医薬品は、下部消化器系(特に、下部小腸、結腸および直腸)および女性生殖器系(すなわち、子宮、子宮頸部、腫瘍)における癌および非癌性症状の治療または診断における使用に特に適している。

10

**【背景技術】****【0002】**

光動力学的治療(PDT)は、様々な癌やその他の疾患の治療に用いられている比較的新しい技術である。PDTでは、光増感剤を投与した後、光活性化光に露光することで光増感剤を活性化し、それらを細胞毒性形態に変換することで、細胞を破壊して疾患を治療する。5-アミノレブリン酸(5-ALA)およびその特定の誘導体、例えば、5-ALAエステルを含むいくつかの光増感剤が知られており、文献に記載されている。

20

**【0003】**

現在、5-ALAまたはそのエステルを含む3つの医薬品が、PDTおよび光動力学的診断(PDD)において臨床的に使用されている。これらは、フォトキュア・エーエスエー(Photocure ASA)社(ノルウェー、オスロ)により開発されたメトヴィックス(Metvix)(登録商標)およびヘクスヴィックス(Hexvix)(登録商標)ならびにドゥサ・ファーマシューティカルズ(DUSA Pharmaceuticals)社(カナダ)により開発されたレヴラン・ケラスティック(Levulan Kerastick)(登録商標)である。メトヴィックス(登録商標)は、光線性角化症および基底細胞癌の治療のための、乳剤(クリーム)にメチルALAエステルを含む皮膚剤である。ヘクスヴィックス(登録商標)は、膀胱癌の診断のため膀胱に滴注される、ヘキシルALAを含む水溶液である。レヴラン・ケラスティック(登録商標)は、塗布直前に5-ALAの溶液を調製するために用いられる、2成分からなる(2-compartment)製剤である。この製品は、皮膚疾患の治療に用いることができる。

30

**【0004】**

これらの製品は臨床的に有用であるが、いずれにおいても、5-ALAが不安定であるという欠点がある。5-ALAおよびそのエステルは、それらが含まれる医薬品の貯蔵寿命を制限する広範囲の分解反応を受ける。

**【0005】**

この問題を克服しようと、多くの異なる方策が採られてきた。例えば、製品メトヴィックス(登録商標)に関しては、クリームを低温状態で保存することで不安定性の問題に対処しており、製品レヴラン・ケラスティック(登録商標)に関しては、被験者に投与される溶液が使用直前にのみ調製されるよう、5-ALAをその希釀剤とは別に供給している。ヘクスヴィックス(登録商標)は、凍結乾燥粉末剤として供給され、使用直前に水溶液に溶解させている。

40

**【0006】**

しかしながら、これらの手法には欠点がある。例えば、薬剤を低温状態で輸送および保存することは、必ずしも便利であるとは限らない。さらに、医薬組成物をすぐに使用できる形態で提供することが、医師にとって最も便利であり、一般的に好ましい。すぐに使用できる形態で提供することで、組成物を確実かつ正確な濃度で調製することも可能になる。これは、正確な量の治療用物質を投与することが重大であり得る、癌を含む大部分の疾患の治療および診断において、特に重要である。

50

## 【0007】

U S 2 0 0 3 / 1 2 5 3 8 8 (特許文献1) は、25 での誘電率が80未満で安定剤の働きをする非水性液剤に、5 - A L A またはその誘導体を溶解または分散させた、安定した5 - A L A 製剤を提供する別の手法を記載している。非水性液剤を使用することで、5 - A L A のエノール形の形成が促進され、それによりその崩壊が防止されるものと仮定される。U S 2 0 0 3 / 1 2 5 3 8 8 に言及されている適切な非水性液剤は、例えば、アルコール、エーテル、エステル、ポリ(アルキレンジリコール)、リン脂質、D M S O 、N - ビニルピロリドンおよびN , N - ジメチルアセトアミドである。この組成物は、治療または診断に用いられるキットの一部分を形成し得る。キットの他部分は、水を含む組成物である。この場合、キットの2つの部分を使用前に混合させる。

10

## 【0008】

したがって、実際に投与される医薬品を医師が調剤する必要のある形態で治療用物質を提供することは一般的に望ましくないという点で、U S 2 0 0 3 / 1 2 5 3 8 8 の手法にはレヴラン・ケラスティック(登録商標)と同様の欠点がある。さらに、非水性液剤の動物への投与は、必ずしも望ましいとは限らないことがある。

## 【0009】

上記方策の全てにおけるさらなる欠点は、液剤およびクリーム剤は、身体の多くの部位の治療、特に、局所治療に使用することが困難なことである。癌は身体の至る所に発生するため、これは癌治療の場合に特に不都合である。

## 【0010】

従来のP D T またはP D D 法を用いた治療が困難な身体の部位として、下部消化器系および女性生殖器系(すなわち、子宮、子宮頸部および腟)が挙げられる。現在、身体のこれらの部分の光動力学的診断または治療において臨床使用が可能な製品は存在しない。これは、特に、結腸炎、結腸癌、クローン病、過敏性腸疾患および様々な局所感染症等の重大かつ生命を脅かすいくつかの疾患と関連し得る結腸および直腸、ならびに子宮頸部感染症および子宮頸癌と関連し得る子宮頸部に関し、重大な問題となっている。これらの疾患、特に、結腸癌および子宮頸癌をより早期に診断する方法が医学的に必要となっている。

20

## 【0011】

現在の結腸癌の診断方法として、血便、下腹部痛または体重減少等の臨床症状のモニタリング、結腸鏡検査およびX線ベースのイメージング法が挙げられる。結腸癌患者の予後は、その他大部分の癌形態と同様に、診断時の病期、および特に遠隔転移が患者に見られるかどうかに左右される。今日、結腸癌の治療のため臨床的に使用されている治療薬剤はいくつか存在するが、現在の薬剤には臨床的限界があり、さらなる治療養生法および別の早期診断法が医学的に必要となっている。

30

## 【0012】

子宮頸部の最も重大な感染症の一つは、子宮頸癌に変わり得るヒトパピローマウイルス(H P V)である。H P V 感染症は、ほぼ全ての子宮頸癌症例が発症する際の共通因子である。H P V 感染症の推定罹患率は様々であるが、通常、全女性の約30%であり得る。近年、ガーダシル(Gardasil)(登録商標)やセルヴァリックス(Cervarix)(登録商標)等のH P Vワクチンが開発されている。しかしながら、子宮頸癌が生命を脅かす疾患であることに変わりはない。残念ながら、癌は、末期になるまで症状が現れないことがあるため、末期になって診断されることが多い。考えられる子宮頸癌の早期徴候の一つは、腟出血である。子宮頸癌は、生検法に基づき診断される。主な治療は手術であるが、疾患の末期においては、放射線および化学療法を用いることができる。子宮頸癌患者の予後は、診断時の病気の段階に左右される。

40

## 【0013】

(水性製剤を含む)水剤、懸濁剤、伝統的な錠剤およびカプセル剤等の5 - A L A およびその誘導体を含む経口製剤は、下部消化管における癌および非癌性疾患の診断および/または治療処置に用いられる場合、いくつかの欠点がある。これらは、医薬品の貯蔵寿命安定性、全ての消化器系を通過する際の製品のインビオ安定性および5 - A L A またはそ

50

の誘導体を吸収することによる全身毒性と関連がある。そして、全身吸収により所望の治療部位における臨床的有効性が減少する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許出願公開第2003/125388号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

したがって、例えば、癌等の症状を光動力学的に治療および/または診断する別 の方法が依然として必要である。特に、下部消化器系における癌および非癌性病変、特に、下部小腸、結腸および直腸における症状の診断および/または治療方法の改善が必要である。また、女性生殖器系（すなわち、子宮、子宮頸部および腫瘍）、特に、子宮頸部における癌および非癌性病変の診断および/または治療方法の改善が必要である。

10

【課題を解決するための手段】

【0016】

驚いたことに、5-ALAまたはその誘導体（例えば、ALAエステル）を含むある固形医薬品が従来技術のこれらの問題を克服することが分かった。これらの固形医薬品は、室温で安定性を有し、取り扱いが容易で使用し易く、下部消化器系、特に、小腸の最下部、全結腸および直腸にもすぐに運ばれ得る。これらは、局所的に、女性生殖器系、特に、子宮頸部にもすぐに運ばれ得る。このような製品も、概して、身体のこれらの部位を治療する際に有効性が減少してしまうという周知の製剤の問題に対処するものである。具体的には、これらは、（例えば、下部消化管または女性生殖器系における）所望の治療部位において、効果的な濃度の5-ALAまたはその誘導体を提供することが可能である。これらはまた、目的部位において、活性光増感剤を実質的に均質（すなわち、均一）に分布させ得るため、PDTまたはPDD治療をさらに向上させることができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】HALの安定性を示した図である。（実施例39）

【図2】ミグリオールおよび混合ゲルシレにおけるHAL-HCl製剤のインビトロ溶解特性を示した図である。（実施例40）

30

【発明を実施するための形態】

【0018】

よって、一局面から見ると、本発明は、癌、癌に伴って発生する感染症の光動力学的治療もしくは診断（例えば、治療）または非癌性症状の治療もしくは診断に用いられる医薬品の製造における、5-ALAまたはその前駆体もしくは誘導体（例えば、ALAエステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。この製品は、下部消化器系または女性生殖器系における癌性または非癌性症状の光動力学的治療または診断に用いられることが好ましい。

【0019】

40

さらなる局面において、本発明は、下部消化器系における癌の光動力学的治療に用いられる医薬品の製造における、5-ALAまたはその前駆体もしくは誘導体（例えば、ALAエステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【0020】

さらなる局面において、本発明は、下部消化器系における癌の光動力学的診断に用いられる医薬品の製造における、5-ALAまたはその前駆体もしくは誘導体（例えば、ALAエステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【0021】

50

さらなる局面において、本発明は、下部消化器系における非癌性症状の光動力学的診断に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 2 】

さらなる局面において、本発明は、下部消化器系における非癌性症状の光動力学的治療に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 3 】

10

別の局面において、本発明は、女性生殖器系における癌（例えば、子宮頸癌）の光動力学的治療に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 4 】

さらなる局面において、本発明は、女性生殖器系における癌（例えば、子宮頸癌）の光動力学的診断に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 5 】

20

さらなる局面において、本発明は、女性生殖器系における非癌性症状の光動力学的診断に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 6 】

さらなる局面において、本発明は、女性生殖器系における非癌性症状の光動力学的治療に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【 0 0 2 7 】

30

本明細書に記載された診断方法は、診断用薬が患者に与えられた後、青色光の下で手術が行われる手術の際に実施しても良い。青色光の下で病変または疾患が蛍光を発することは、外科医が「外科的境界(surgical border)」を定める助けとなり、これにより疾患部位（例えば、腫瘍）はより選択的に切除され得る。本明細書に記載される光増感剤の手術方法における使用は、本発明のさらなる局面を形成する。

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載される治療および診断方法は、併用療法の形態で用いても良い。例えば、癌性または非癌性症状に関し、本明細書に記載される方法のいずれかを用いて行われる1クールのP D T の後、（例えば、P D T の有効性の程度の決定および／または症状の再発の発見のため）P D D 法を行っても良い。

40

【 0 0 2 9 】

よって、さらなる局面において、本発明は、(i)患者の下部消化器系または女性生殖器系における癌または非癌性症状の光動力学的治療を行う工程と、(ii)前記患者の光動力学的診断を行う工程とを含む方法において用いられる固形である医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤の使用を提供する。工程(i)および(ii)の少なくとも1つは、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、A L A エステル）である光増感剤を前記患者に投与した後に行われる。工程(i)および(ii)は共に、このような光増感剤を投与した後に行われることが好ましい。

【 0 0 3 0 】

50

さらなる局面において、本発明は、癌、癌に伴って発生する感染症または非癌性症状を光動力学的に治療または診断する方法であって、(a)上記で定義した医薬品を身体に投与する工程と、(b)光増感剤が所望の部位において有効な組織濃度を得るのに必要な期間、任意に待機する工程と、(c)前記光増感剤を光活性化する工程とを含むことを特徴とする方法を提供する。

【0031】

さらなる局面において、本発明は、上記で定義した医薬品を用いて予め投与された動物における癌、癌に伴って発生する感染症または非癌性症状を診断する光動力学的方法であって、(i)光増感剤が所望の部位において有効な組織濃度を得るのに必要な期間、任意に待機する工程と、(ii)前記光増感剤を光活性化する工程とを含むことを特徴とする方法を提供する。

10

【0032】

さらなる局面において、本発明は、5-ALAまたはその前駆体もしくは誘導体である光増感剤と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む固形医薬品であって、前記医薬品は、坐剤、カプセル剤、ペレット剤、膠坐剤または錠剤であることを特徴とする固形医薬品を提供する。前記医薬品は、坐剤、ペレット剤または錠剤の形態であることが好ましい。

【0033】

医学に用いられる上記で定義した固形医薬品は、本発明のさらなる局面を形成する。

【0034】

本明細書で用いられる「医薬品」という用語は、実際に被験者に投与される物を意味する。

20

【0035】

本明細書で用いられる「固形」という用語は、記載されている物の物理的状態（すなわち、液体や気体ではなく、固体）を意味する。したがって、液剤、水剤、ゲル剤およびクリーム剤は、この用語に含まれない。本発明に含まれる固形医薬品の代表例として、カプセル剤、錠剤、ペレット剤、膠坐剤および坐剤が挙げられる。

【0036】

本発明の医薬品は、投与される際、固形である。本発明の固形医薬品は、少なくとも20の温度、より好ましくは少なくとも30の温度、さらにより好ましくは少なくとも37の温度（すなわち、体温）、さらにより好ましくは少なくとも40の温度で固形であることが好ましい。

30

【0037】

本明細書で用いられる「医薬品」という用語は、少なくとも2つの異なる成分の混合物を意味する。よって、5-ALA酸または5-ALA誘導体単独では、医薬品を構成しない。医薬品は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含むことが好ましい。

【0038】

本明細書で用いられる「治療」という用語は、治療処置および予防的治療を含む。

【0039】

本明細書で用いられる「前駆体」という用語は、代謝的に5-ALAに変換されることで本質的に5-ALAと同等である5-ALAの前駆体を意味する。よって、「前駆体」という用語は、ヘム生合成の代謝経路におけるプロトポルフィリンの生物学的前駆体を含む。「誘導体」という用語は、薬学的に許容可能な塩および化学的に修飾された作用物質、例えば、5-ALAエステル等のエステルを含む。

40

【0040】

PDTにおいて5-ALAおよびその誘導体（例えば、5-ALAエステル）を用いることは、科学および特許文献（例えば、WO 2006/051269、WO 2005/092838、WO 03/011265、WO 02/09690、WO 02/10120およびUS 6,034,267参照；これらの内容を本願に引用して援用する）

50

において、よく知られている。このような5-ALAの誘導体の全ておよびそれらの薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される方法に用いられるのに適している。

【0041】

本発明による有用な5-ALAの誘導体は、インビボにおいて、プロトポルフィリンIX (PpIX) またはその他の光増感剤（例えば、PpIX誘導体）を形成することが可能な5-ALAの任意の誘導体であっても良い。通常、このような誘導体は、ヘムの生合成経路におけるPpIXまたはPpIX誘導体（例えば、PpIXエステル）の前駆体であるため、インビボにおける投与後に疾患の部位においてPpIXの蓄積を誘導することが可能である。PpIXまたはPpIX誘導体の適切な前駆体として、PpIXの生合成において中間体としてインビボで5-ALAを形成することが可能であるか、または中間体として5-ALAを形成せずに（例えば、酵素作用によって）ポルフィリンに変換され得る5-ALAプロドラッグが挙げられる。5-ALAエステルおよび薬学的に許容可能なその塩は、本明細書に記載される方法に用いられる好ましい化合物に含まれる。

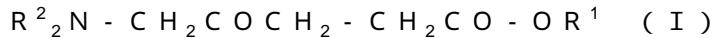
【0042】

5-アミノレブリン酸のエステルおよびそのN置換誘導体は、本発明で用いられる好ましい光増感剤である。5-アミノ基が置換されていない化合物（すなわち、ALAエステル）が特に好ましい。このような化合物は、一般的に周知であり、文献（例えば、フォトキュア・エーエスエー社のWO 96/28412およびWO 02/10120参照；これらの内容を本願に引用して援用する）に記載されている。

【0043】

置換または非置換、好ましくは置換アルカノールを有する5-アミノレブリン酸のエステル、すなわち、アルキルエステル、またはより好ましくは置換アルキルエステルは、本発明で用いられる特に好ましい光増感剤である。このような化合物は、例えば、一般式Iの化合物および薬学的に許容可能なその塩である。

【0044】



式中、R<sup>1</sup>は、置換または非置換、好ましくは置換直鎖状、分岐状または環状アルキル基（例えば、置換直鎖状アルキル基）であり、各R<sup>2</sup>は、独立して、水素原子または任意に置換されたアルキル基（例えば、R<sup>1</sup>基）である。

【0045】

本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、特に指定のない限り、任意の長鎖状もしくは短鎖状、環状、直鎖状または分岐状脂肪族飽和または不飽和炭化水素基を含む。不飽和アルキル基は、モノ不飽和またはポリ不飽和であり、アルケニル基およびアルキニル基の両方を含み得る。特に指定のない限り、このような基は、40個までの原子を含み得る。しかしながら、30個まで、好ましくは10個まで、特に好ましくは8個まで、特に好ましくは6個まで、例えば、4個までの炭素原子を含むアルキル基が好ましい。

【0046】

置換アルキルR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基は、モノ置換またはポリ置換されていてもよい。適切な置換基は、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アミノ、アリール、ニトロ、オキソ、フルオロ、-SR<sub>3</sub>、-NR<sup>3</sup><sub>2</sub>および-PR<sup>3</sup><sub>2</sub>基から選択され、各アルキル基には、任意に、1つ以上の-O-、-NR<sub>3</sub>-、-S-または-PR<sub>3</sub>-基（R<sub>3</sub>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である）が割り込まれていても良い。

【0047】

好ましい置換アルキルR<sup>1</sup>基として、1つ以上のオキソ基を有する基、好ましくは1、2または3つ（好ましくは、2または3つ）のオキソ基で置換された直鎖状C<sub>4-12</sub>アルキル（例えば、C<sub>8-10</sub>アルキル）基が挙げられる。このような基は、例えば、3,6-ジオキサ-1-オクチルおよび3,6,9-トリオキサ-1-デシル基である。

【0048】

本発明で用いられるのに特に好ましいのは、少なくとも1つのR<sup>2</sup>が水素原子である式Iの化合物である。特に好ましい化合物において、各R<sup>2</sup>は水素原子である。

10

20

30

40

50

## 【0049】

$R^1$ が、非置換アルキル基（好ましくは、 $C_{1-8}$ アルキル、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル）、またはより好ましくは上記で定義した置換基（例えば、フェニル等のアリール基またはメトキシ等のアルコキシ基）で置換されたアルキル基（例えば、 $C_{1-2}$ アルキル、特に、 $C_1$ アルキル）である式Iの化合物も好ましい。

## 【0050】

本発明で用いられ得る非置換アルキル基として、分岐状および直鎖状炭化水素基が挙げられる。 $R^1$ が、1つ以上の $C_{1-6}$ （例えば、 $C_{1-2}$ アルキル）基で分岐した、 $C_{4-8}$ （好ましくは $C_{5-8}$ ）の直鎖状アルキル基である式Iの化合物が好ましい。適切な非置換分岐状アルキル基の代表例として、2-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチルおよび3,3-ジメチル-1-ブチルが挙げられる。 $4$ -メチルペンチルが特に好ましい。

10

## 【0051】

$R^1$ が、 $C_{1-10}$ 直鎖状アルキル基である式Iの化合物も好ましい。適切な非置換アルキル基の代表的例として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびオクチル（例えば、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびn-オクチル）が挙げられる。ヘキシル、特に、n-ヘキシルが特に好ましい基である。メチルも特に好ましい。

## 【0052】

本発明で用いられるのに特に好ましいのは、 $R^1$ が、アリール基で任意に置換された $C_{1-2}$ アルキル基（好ましくは、 $C_1$ アルキル基）である式Iの化合物である。

20

## 【0053】

本発明で用いられるのにさらに好ましいのは、 $R^1$ が、アリール基（例えば、フェニル）で置換されたアルキル基（例えば、 $C_{1-2}$ アルキル、特に、 $C_1$ アルキル）である式Iの化合物である。式Iの化合物中に存在し得る好ましい置換アルキル $R^1$ 基として、任意に置換されたアリール基で置換（好ましくは、末端置換）された $C_{1-6}$ アルキル、好ましくは $C_{1-4}$ アルキル、特に好ましくは $C_1$ または $C_2$ アルキル（例えば、 $C_1$ アルキル）が挙げられる。

## 【0054】

「アリール基」は、芳香族の基を意味する。アリール基は、20個までの炭素原子、より好ましくは12個までの炭素原子、例えば、10または6個の炭素原子を含むことが好ましい。

30

## 【0055】

本発明の化合物中に存在し得るアリール基は、複素芳香環（例えば、5～7員環の複素芳香環）であっても良いが、非複素芳香環であることが好ましい。「非複素芳香環」は、炭素原子のみから由来する電子を含む芳香族系を有するアリール基を意味する。好ましいアリール基として、フェニルおよびナフチル、特に、フェニルが挙げられる。本発明で用いられるのに好ましい化合物中には、1または2つ（好ましくは、1つ）のアリール基が存在し得る。

## 【0056】

40

好ましい局面において、本発明は、 $R^1$ が、アリール置換 $C_{1-4}$ アルキル基（好ましくは、 $C_{1-2}$ 、例えば、 $C_1$ ）であり、好ましくは前記アリール基が20個までの炭素原子（例えば、12個まで、特に、6個の炭素原子）を含み、それ自体が任意に置換され、各 $R^2$ が、上記で定義したものである（例えば、各 $R^2$ が水素である）式Iの化合物または薬学的に許容可能なその塩である光増感剤の、座瘡の予防または治療に用いられる薬剤の製造における使用を提供する。

## 【0057】

本発明の化合物中に存在し得るアリール基は、1つ以上（例えば、1～5つ）、より好ましくは1または2つの基（例えば、1つの基）で任意に置換され得る。アリール基は、メタ位またはパラ位、最も好ましくはパラ位で置換されることが好ましい。適切な置換基

50

として、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルコキシ（すなわち、Rが好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル基である-O-R基）、ハロ（例えば、ヨード、ブロモ、さらに特に、クロロおよびフルオロ）、ニトロおよびC<sub>1-6</sub>アルキル（好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキル）が挙げられる。好ましいC<sub>1-6</sub>アルキル基として、メチル、イソプロピルおよびt-ブチル、特に、メチルが挙げられる。特に好ましい置換基として、クロロおよびニトロが挙げられる。アリール基は、置換されていないことがさらにより好ましい。

【0058】

本発明で用いられる好ましい化合物として、メチルALAエステル、エチルALAエステル、プロピルALAエステル、ブチルALAエステル、ペンチルALAエステル、ヘキシルALAエステル、オクチルALAエステル、2-メトキシエチルALAエステル、2-メチルペンチルALAエステル、4-メチルペンチルALAエステル、1-エチルブチルALAエステル、3,3-ジメチル-1-ブチルALAエステル、ベンジルALAエステル、4-イソプロピルベンジルALAエステル、4-メチルベンジルALAエステル、2-メチルベンジルALAエステル、3-メチルベンジルALAエステル、4-[t-ブチル]ベンジルALAエステル、4-[トリフルオロメチル]ベンジルALAエステル、4-メトキシベンジルALAエステル、3,4-[ジ-クロロ]ベンジルALAエステル、4-クロロベンジルALAエステル、4-フルオロベンジルALAエステル、2-フルオロベンジルALAエステル、3-フルオロベンジルALAエステル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルALAエステル、3-ニトロベンジルALAエステル、4-ニトロベンジルALAエステル、2-フェニルエチルALAエステル、4-フェニルブチルALAエステル、3-ピリジニル-メチルALAエステル、4-ジフェニル-メチルALAエステルおよびベンジル-5-[（1-アセチルオキシエトキシ）-カルボニル]アミノレブリネートが挙げられる。

【0059】

本発明で用いられるさらに好ましい化合物として、メチルALAエステル、エチルALAエステル、2-メトキシエチルALAエステル、ベンジルALAエステル、4-イソプロピルベンジルALAエステル、4-メチルベンジルALAエステル、2-メチルベンジルALAエステル、3-メチルベンジルALAエステル、4-[t-ブチル]ベンジルALAエステル、4-[トリフルオロメチル]ベンジルALAエステル、4-メトキシベンジルALAエステル、3,4-[ジ-クロロ]ベンジルALAエステル、4-クロロベンジルALAエステル、4-フルオロベンジルALAエステル、2-フルオロベンジルALAエステル、3-フルオロベンジルALAエステル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルALAエステル、3-ニトロベンジルALAエステル、4-ニトロベンジルALAエステル、2-フェニルエチルALAエステル、4-フェニルブチルALAエステル、3-ピリジニル-メチルALAエステル、4-ジフェニル-メチルALAエステルおよびベンジル-5-[（1-アセチルオキシエトキシ）-カルボニル]アミノレブリネートが挙げられる。

【0060】

本発明で用いられるのに特に好ましい化合物として、ベンジルALAエステル、4-イソプロピルベンジルALAエステル、4-メチルベンジルALAエステル、2-メチルベンジルALAエステル、3-メチルベンジルALAエステル、4-[t-ブチル]ベンジルALAエステル、4-[トリフルオロメチル]ベンジルALAエステル、4-メトキシベンジルALAエステル、3,4-[ジ-クロロ]ベンジルALAエステル、4-クロロベンジルALAエステル、4-フルオロベンジルALAエステル、2-フルオロベンジルALAエステル、3-フルオロベンジルALAエステル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルALAエステル、3-ニトロベンジルALAエステル、4-ニトロベンジルALAエステル、2-フェニルエチルALAエステル、4-フェニルブチルALAエステル、3-ピリジニル-メチルALAエステル、4-ジフェニル-メチルALAエステルおよびベンジル-5-[（1-アセチルオキシエトキシ）-カルボニル]アミノレブリネートが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0061】

本明細書に記載される方法に用いられるのに特に好ましい化合物として、ベンジルALAエステル、4-イソプロピルベンジルALAエステルおよび4-メチルベンジルALAエステル、特に、ベンジルALAエステルが挙げられる。4-ニトロベンジルALAエステル、4-クロロベンジルALAエステルおよびベンジルALAエステルが特に好ましい。

## 【0062】

本発明により用いられるのにさらにより好ましい化合物は、5-ALA、5-ALAメチルエステル、5-ALAヘキシリエステル、5-ALAベンジルエステルおよび生理学的に許容可能なそれらの塩である。これらのうち、5-ALAヘキシリエステルおよび生理学的に許容できるその塩、例えば、HCl塩の形態の5-ALAヘキシリエステルが特に好ましい。

10

## 【0063】

本発明で用いられる化合物は、(例えば、フォトキュア・エーエスエー社のWO 02/10120に記載されている)当該技術分野で利用可能な任意の従来の手法により調製され得る。例えば、5-ALAのエステルは、塩基の存在下で5-ALAを適切なアルコールと反応させることにより調製され得る。あるいは、本発明で用いられる化合物は、(例えば、フォトキュア・エーエスエー社、ノルウェーから)市販されているものでも良い。

## 【0064】

20

本発明の方法により用いられる化合物は、遊離アミン(例えば、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>または-NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)の形態、または好ましくは生理学的に許容可能な塩の形態であり得る。このような塩は、生理学的に許容可能な有機酸または無機酸を有する酸付加塩であることが好ましい。適切な酸として、例えば、塩酸、硝酸、臭化水素酸、磷酸、硫酸、スルホン酸およびスルホン酸誘導体が挙げられる。特に好ましい塩は、フォトキュア・エーエスエー社のWO 2005/092838(その全内容を本願に引用して援用する)に記載されているスルホン酸またはスルホン酸誘導体を有する酸付加塩である。塩形成のための手法は、当該技術分野で従来から用いられているものである。

## 【0065】

30

上記化合物は、任意の従来の方法で固形医薬品を製造するために用いられ得る。本発明の医薬品における光増感剤の所望の濃度は、化合物の性質、これが含まれる製品の性質および形態、意図される投与様式、治療または診断対象の癌の性質ならびに治療対象の被験者を含むいくつかの要因により異なる。しかしながら、一般的に、光増感剤の濃度は、医薬品の総重量の1~50重量%の範囲であることが好都合で、1~40重量%、例えば、2~25重量%の範囲であることが好ましく、5~20重量%の範囲であることが好ましい。

## 【0066】

30

本発明で用いられる医薬品は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体および/または賦形剤を含むことが好ましい。熟練者であれば、例えば、選択された投与経路や治療または診断対象の癌に基づき、適切な担体および賦形剤を選択することが可能であろう。医薬品に用いられ得る賦形剤および担体の代表例として、寒天、アルギン酸、アスコルビン酸、アミノ酸、カルシウム塩(例えば、リン酸水素カルシウム)、アンモニウム塩(例えば、酢酸アンモニウム)、カルボマー、カルボポール、セルロース化合物および誘導体(例えば、微結晶性セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース)、クエン酸、澱粉化合物および誘導体(例えば、コーンスター、クロスカラメロース、クロスポビドン、シクロデキストリン等のシクロデキストリン、無水ラクトースや含水ラクトース等のラクトース、マルトデキストリン、マンニトール)、メントール、合成ポリマー(例えば、メタクリル酸共重合体)、ポリエチレングリコール誘導体(例えば、ポリソルベート)、カリウム塩(例えば、磷酸カリウム)、ナトリウム塩(例えば、炭酸ナトリウム)、ポビドン、ソルビタン誘導体

40

50

、タルク、ワックス、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、C<sub>8-18</sub>脂肪酸のグリセリド（例えば、硬質脂肪）ならびにこれらの混合物が挙げられる。飽和ヤシ油およびパーム核油由来のカプリル酸ならびにカプリン脂肪酸とグリセリンまたはプロピレングリコールとのエステルであるミグリオール(Miglyol)（登録商標）油が、本発明で用いられるのに特に好ましい。これらは、例えば、光増感剤を含む液体含有カプセル剤を形成する際に用いられ得る。

【0067】

本明細書に記載される医薬品に用いられ得るさらなる医薬賦形剤および担体は、様々なハンドブック（例えば、D. E. Bugay、W. P. Findlay（編集）、医薬品賦形剤（Marcel Dekker、ニューヨーク、1999）、E-M Hoepfner、A. Reng、P. C. Schmidt（編集）、フィードラーの医薬品、化粧品および関連分野の賦形剤百科事典（Edatio Cantor、ミュンヘン、2002）およびH. P. Fiedler（編集）、医薬品、化粧品および関連分野の賦形剤百科事典（Edatio Cantor、オーレンドルフ、1989））に記載されている。

【0068】

浸透促進剤は、本発明の医薬品に含まれる光増感剤の光増感効果を向上させる上で有益な効果をもたらし得る。したがって、表面浸透助剤、特に、ジメチルスルホキシド（DM SO）等のジアルキルスルホキシドが、製品に含まれ得る。表面浸透助剤は、製薬文献に記載される皮膚浸透助剤、例えば、キレート剤（例えば、EDTA）、界面活性剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、非界面活性剤、胆汁酸塩（デオキシコール酸ナトリウム）および脂肪酸（例えば、オレイン酸）のいずれであっても良い。適切な表面浸透助剤は、例えば、イソプロパノール、HPE-101（久光(Hisamitsu)より入手可能）、DM SOおよびその他のジアルキルスルホキシド、特に、n-デシルメチルスルホキシド（NDMS）、ジメチルスルファセトアミド、ジメチルホルムアミド（DMFA）、ジメチルアセトアミド、グリコール、様々なピロリドン誘導体（Woodfordら、J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology、1986、5：167～177）およびアゾン(Azone)（登録商標）（Stoughtonら、Drug Dev. Ind. Pharm.、1983、9：725～744）またはこれらの混合物である。本明細書に記載される製剤に用いられるのに好ましいのは、周囲温度で固形である表面浸透助剤である。

【0069】

表面浸透剤は、それが含まれる医薬品の総重量の0.2～50重量%、例えば、それが含まれる医薬品の総重量の約10重量%の濃度範囲で提供されることが好都合であり得る。

【0070】

キレート剤も、本発明の医薬品に含まれる光増感剤の光増感効果を向上させる上で有益な効果をもたらし得る。キレート剤による鉄のキレート化により、ヘムを形成するためのPpへの鉄の取り込みが酵素フェロケラターゼの作用で妨げられ、これによりPpの蓄積が生じるため、例えば、Ppの蓄積を増強するためにキレート剤を含めても良い。その結果、光増感効果が向上する。

【0071】

本発明の医薬品に含まれ得る適切なキレート剤として、アミノポリカルボン酸が挙げられ、金属の解毒または磁気共鳴画像造影剤における常磁性金属イオンのキレート化に関して文献に記載されるあらゆるキレート剤が含まれる。特に、EDTA、CDTA（シクロヘキサントリアミン四酢酸）、DTPAおよびDOTAならびにこれらの周知の誘導体および類似体が挙げられる。EDTAおよびDTPAが特に好ましい。鉄のキレート化効果を得るため、例えば、EDTA等のアミノポリカルボン酸キレート剤と共に、デスフェリオキサミンおよびその他のシデロフォアを用いてもよい。

【0072】

10

20

30

40

50

キレート剤が含まれる場合、キレート剤は、それが含まれる医薬品に基づき、0.05 ~ 20重量%、例えば、0.1 ~ 10重量%の濃度で用いられることが好都合であり得る。

【0073】

本発明の医薬品はさらに、抗癌剤を含み得る。よって、さらなる局面から見ると、本発明は、癌または癌に伴って発生する感染症の治療に用いられる医薬品の製造における、5 - A L A またはその前駆体もしくは誘導体（例えば、5 - A L A エステル）である光増感剤の抗癌剤との組み合わせによる使用であって、前記医薬品は、固形であることを特徴とする使用を提供する。

【0074】

さらなる局面から見ると、本発明は、癌または癌に伴って発生する感染症の治疗方法において同時、別個または連続的に用いられる、上記で定義した医薬品および、別個に、抗癌剤を含むキットまたはパックを提供する。

【0075】

本発明の医薬品およびキットに含まれる好ましい抗癌剤は、抗新生物剤である。抗新生物剤の代表例として、アルカロイド（例えば、ビンクリスチン（vincristine）、ビンプラスチン、ビノレルビン、トポテカン、テニポシド（teniposide）、パクリタクセル、エトポシドおよびドセタキセル）、アルキル化剤（例えば、ブスルファン等のアルキルスルホン酸）、アジリジン（例えば、カルボコン、エチレンイミンおよびメチルメラミン）、窒素マスター（例えば、クロラムブシリ、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミドおよびメルファラン）、ニトロソ尿素誘導体（例えば、カルムスチンおよびロムスチン）、抗生剤（例えば、マイトマイシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよびプレオマイシン）、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキセートおよびラルチトレキセド等の葉酸類似体および拮抗体）、プリン類似体（例えば、6 - メルカブトプリン）、ピリミジン類似体（例えば、テガフル、ゲムシタビン、フルオロウラシルおよびシタラビン）、サイトカイン、酵素（例えば、L - アスパラギナーゼ（L-asparaginase）、ランピルナーゼ）、免疫調節剤（例えば、インターフェロン、イムノトキシン、モノクローナル抗体）、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、白金錯体（例えば、カルボプラチニン、オキサリプラチニンおよびシスプラチニン）、ホルモン剤（例えば、アンドロゲン、エストロゲン、抗エストロゲン）およびアロマターゼ阻害剤が挙げられる。本発明で用いられるその他の抗新生物剤として、イミキモド、イリノテカン（irinotecan）、ロイコボリン、レバミゾール、エトポシド（etoposide）およびヒドロキシ尿素が挙げられる。

【0076】

本発明で用いられる特に好ましい（referred）抗癌剤として、5 - フルオロウラシル、イミキモド、サイトカイン、マイトマイシンC、エピルビシン、イリノテカン（irinotecan）、オキサリパチニン、ロイコボリン、レバミゾール、ドキソルビシン、シスプラチニン、エトポシド、ドキシルビシン、メトトレキセート、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒドロキシ尿素およびビノレルビンが挙げられる。抗癌剤として用いられるのにさらにより好ましいのは、マイトマイシン等の抗生剤および5 - フルオロウラシル等のピリミジン類似体である。

【0077】

医薬品はさらに、潤滑剤、湿潤剤、防腐剤、着香剤および/または芳香添加剤を含み得る。本発明の方法に用いられる医薬品は、当該技術分野で周知の手法を用いることで、患者への投与後、光増感剤が迅速、持続的または遅延的に放出されるように調剤され得る。これらが下部消化管における症状の治療に当たり経口投与されることを目的とする場合、遅延放出製剤が好ましい。

【0078】

しかしながら、本発明の医薬品は、25 での誘電率が80未満の非水性液剤を含まないことが好ましい。医薬品は、アルコール、エーテル、エステル、ポリ（アルキレングリコール）、リン脂質、D M S O、N - ビニルピロリドン、N , N - ジメチルアセトアミド

10

20

30

40

50

およびこれらの混合物から選択される非水性液剤を含まないことが特に好ましい。

【0079】

本発明の方法に用いられる固体医薬品は、任意の従来の固体形態、例えば、粉末剤、顆粒剤、ペレット剤、錠剤、腔坐剤、坐剤またはカプセル剤であり得る。

【0080】

本発明で用いられる固体医薬品は、上記光増感剤を固体組成物の形態で含むことが特に好ましい。よって、本発明で用いられる医薬品は、錠剤、粉末剤、顆粒剤、ペレット剤、坐剤および腔坐剤であることが好ましい。粉末剤、ペレット剤または顆粒剤組成物を含むカプセル剤も、好ましい医薬品である。半固体剤または液剤（好ましくは、非水性液剤）を含むカプセル剤も、本発明で用いられるのに適している。カプセル剤は、コーティングされていても良い。好ましいコーティングを以下に示す。

10

【0081】

本発明の固体医薬品は、錠剤、坐剤、ペレット剤、カプセル剤または腔坐剤の形態であることが好ましい。これらの製品は、少なくとも1つの上記光増感剤を固体組成物の形態で含むことが好ましい。このような製品は、それ自体新規であり、本発明のさらなる局面を形成する。

【0082】

製品がペレット剤（例えば、小丸剤）の形態で提供される場合、これらはそれ自体で投与され得る。あるいは、ペレット剤を錠剤またはカプセル剤に組み込んでも良い。複数のペレット剤を含む錠剤またはカプセル剤は、本明細書に記載される方法に用いられるのに特に好ましく、本発明のさらなる局面を形成する。同様に、製品が錠剤の形態で提供される場合、これをそれ自体で投与しても、あるいはカプセル剤に組み込んで複数の小型錠剤を含むカプセル剤単位用量を提供しても良い。

20

【0083】

本明細書に記載される製剤、特に、経口投与に適合した製剤は、特に、下部消化管における症状の治療または診断に用いられることを目的とする場合、光増感剤を遅延的に放出することが好ましい。遅延（例えば、持続）放出は、例えば、pHの変化に応じて光増感剤を放出するように設計されたpH依存システムや、所定の時間後に光増感剤を放出するように設計された時間依存（または徐放）システム等の技術において記載されている周知の従来の方法のいずれかを用いて実現され得る。

30

【0084】

本明細書に記載される固体製剤（例えば、錠剤、カプセル剤およびペレット剤）は、活性光増感剤の放出を遅延する1つ以上の追加的成分を含み得ることが好ましい。このような遅延放出剤は、当該技術分野において周知であり、例えば、グアーゴム等のゴムを含み得る。固体製剤におけるこのような成分（例えば、ゴム）の所望の含有量は、当業者によって容易に決定可能であり、例えば、10～70重量%の範囲、通常、約50重量%であり得る。

【0085】

本明細書に記載される組成物に用いられるのに特に適している遅延放出剤は、ゲルシレ（Gelucire）組成物である。これらは、両親媒性で、様々な物理的特性で利用可能な不活性半固体ワックス材料である。それらは、融点/HLB値により特定される。融点は、摂氏温度で表され、HLB（親水性-親油性バランス）は、0～約20にまで及ぶ数字目盛である。HLB値が低いと、より親油性かつ疎水性物質であることを示し、値が高いと、より親水性かつ撥油性物質であることを示す。ゲルシレ組成物は、一般的に、グリセロールの脂肪酸エステルおよびPEGエステルまたはポリグリコール化グリセリドであると考えられる。ゲルシレ組成物のファミリーは、約33～約64、通常、約35～約55

40

の広範囲の融点と、約1～約14、通常、約7～約14の様々なHLB値とを特徴とする。例えば、ゲルシレ44/14は、融点が約44で、HLB値が約14であることを示す。ゲルシレまたはゲルシレ組成物の混合物の融点/HLB値を適切に選択することで、持続放出のための所望のデリバリー特性が得られ得る。ゲルシレ44/14およびゲル

50

シレ50/02が、単独または組み合わせのいずれかで、本発明で用いられるのに特に適していることが分かった。組み合わせで用いられる場合、ゲルシレ44/14とゲルシレ50/02との50:50(w/w)および75:25(w/w)混合物が、所望の遅延放出特性を得るのに特に効果的であることを分かった。

【0086】

光増感剤の放出特性を調整するその他の方法として、(例えば、下部消化器系における)治療の目的部位または診断が行われる場所において崩壊するさらなる賦形剤を使用することが挙げられる。このようにして、光増感剤は、所望の治療または診断地点に直接運ばれる。例えば、光増感剤は、下部消化器系において崩壊する基質と共に調剤され(例えば、基質に組み込まれ)ても良い。例えば、溶解の閾値pHが比較的高い腸溶性ポリマーを用いた製剤を設計しても良い。適切な基質形成剤は、例えば、炭水化物、例えば、二糖、オリゴ糖および多糖である。その他の適切な基質材料として、アルギナート、アミラーゼ、セルロース、キサンタンガム、トラガカントゴム、澱粉、ペクチン、デキストラン、シクロデキストリン、ラクトース、マルトースおよびキトサンが挙げられる。

10

【0087】

コーティングされた固体製剤も、所望の遅延放出特性を提供し得るものであり、コーティングは、体内で所定の期間の後または胃腸管内で所望の標的部位のpHにおいて崩壊する。本発明により用いられる典型的なコーティング材料として、合成、半合成または合成ポリマーが挙げられる。ポリマーは、酢酸フタル酸セルロース、トリメリト酸酢酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、オイドラギット(Eudragit) (登録商標)等のメタクリル酸共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ペクチンおよびペクチン塩ならびに架橋ポリマーおよび共重合体、例えば、ジビニルベンゼンおよびN,N'-ビス(スチレンスルホニル-4,4'-ジアミノベンゼンと架橋した2-ヒドロキシ-エチルメタクリレートであることが好ましい。

20

【0088】

他の製剤および投与方法を用いることで、光増感剤を所望されるように遷延または遅延的に放出するだけでなく、下部消化器系における5-ALAまたはその誘導体の濃度を高く実質的に均質(すなわち、均一)にしても良い。PDTまたはPDDを行う場合、全結腸を光増感剤で被覆することが好ましい。結腸における作用物質の放出時間および場所を調整することで、所望の均一な被覆を実現し得る。この点に関して用いられるのに適しているのは、投与後に異なる速度および/または異なる時間間隔で活性成分を放出することが可能な複数の個々の用量(例えば、錠剤、カプセル剤またはペレット剤の混合物)を含む投薬剤形または投薬計画である。個々の用量は、単一の投薬剤形内に含まれていても良く、例えば、単一の錠剤またはカプセル剤内に複数のペレット剤、小丸剤、顆粒剤または小型錠剤を設け、その個々のペレット剤、丸剤、顆粒剤または小型錠剤により活性光増感剤の異なる放出特性を実現可能にしても良い。これらは、一般的に、「多微粒子系」と称される。あるいは、投薬用量が、別個または同時に投与されることを目的とする1つ以上(好ましくは、いくつか)の単一用量形態(例えば、1つ以上の錠剤またはカプセル剤)を含み、その個々の単一用量形態の放出特性が異なっていても良い。患者の治療に当たり、光増感剤を含み、異なる放出特性を有する2つ以上の異なる用量(例えば、カプセル剤または錠剤)が投与されることが予想される。例えば、3つの異なるカプセル剤が用いられる場合、結腸の先端部、中央部および末端部を標的にすることができる。結腸の蠕動運動により、異なる用量がその内容物を放出する前に結腸下部へとさらに移動することで、結腸壁をより良く(すなわち、より均一に)「コーティング」することができる。臨床用量が2つ以上の単位用量を含む場合、異なる単位用量を同時にまたは異なる時間間隔で投与することができる。

30

【0089】

(単一の投薬剤形内の個々の微粒子、例えば、ペレット剤によるものであれ、複数の単一用量形態によるものであれ)異なる放出特性は、上記のいずれかの手段、例えば、任意

40

50

の放出剤の性質および／または濃度を変更したり、適切なコーティングを設けたりすることにより実現され得る。コーティングを用いる場合、コーティング材料の性質、その厚さおよび／またはコーティング内の成分の濃度は、所望の遅延放出を得るために、必要に応じて変更しても良い。同じコーティング材料を用いて複数のペレット剤、錠剤またはカプセル剤をコーティングする場合、個々の用量のコーティングに用いられるコーティング剤の濃度を徐々に増加させることで遅延放出が実行され得る。コーティングされたペレット剤または顆粒剤をカプセル材に充填したり、従来の賦形剤と共に打錠して錠剤を形成したりする場合、製剤は、多微粒子投薬剤形であると考えられる。これらにおいて、コーティングされたペレット剤または顆粒剤を含む錠剤またはカプセル剤を、ペレット剤および顆粒剤のコーティングに用いられたものと同じまたは異なり得る適切な腸溶コーティングでさらにコーティングすることができる。 10

#### 【0090】

あるいは、速放剤および徐放剤を組み合わせて用いて所望の放出特性を得ても良い。適切な投薬計画は、例えば、異なる放出剤を含む複数のカプセル剤または錠剤の投与を含み得る。この点に関し、ミグリオールを含むカプセル剤は、光増感剤の比較的迅速な放出に適していることが分かったのに対し、ゲルシレを含むものは、徐（遅延）放出を促進する。したがって、これらのカプセル剤を組み合わせて投与することで、全結腸粘膜のコーティングを向上し得る。

#### 【0091】

よって、本発明の好ましい局面は、下部消化器系において崩壊する成分を含む複数の錠剤、カプセル剤またはペレット剤の混合物を含む5 - A L Aまたはその誘導体（例えば、5 - A L Aエステル）の経口治療または診断用量に関し、その個々の錠剤、カプセル剤またはペレット剤が運動特性により崩壊することで下部消化器系において5 - A L Aまたは5 - A L A誘導体が高度かつ均質に分布することに関する。総用量は、例えば、1つのカプセル剤に数種類のペレット剤を含み、そのペレット剤が、5 - A L Aまたは5 - A L A誘導体の放出を遅延する異なる運動特性により崩壊し得る。別の選択肢として、治療または診断用量は、いくつかの単一用量形態（2つ以上の錠剤またはカプセル剤）を含み、その単一用量形態が、異なる運動崩壊特性を有する。 20

#### 【0092】

本明細書に記載される経口用量製剤は、例えば、異なる放出特性を有する複数の個々の用量が含まれるパックに設けても良い。使い易くするため、個々の用量（例えば、カプセル剤）は、異なる色で色分けされていても良い。このようなパックも本発明の一部を形成する。 30

#### 【0093】

本発明で用いられる錠剤、カプセル剤およびペレット剤は、任意の従来の方法により調製され得る。しかしながら、錠剤は、上記組成物の直接打錠または顆粒化後の打錠により調製されることが好ましい。

#### 【0094】

本発明の方法において用いられる錠剤は、本明細書に記載されるようにコーティングされ得る。錠剤およびカプセル剤に用いられるコーティングは、腸溶性かつ胃耐性であることが特に好ましい。このようなコーティングにより、錠剤またはカプセル剤は、胃のpHに対して安定するため、錠剤／カプセル剤は、腸管系、例えば、結腸への侵入後ようやく、その中に含まれる光増感剤の放出を開始する。このようなコーティングとして用いられるのに適した材料の代表例として、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル(methacrylic)酸およびメタクリルエステルの共重合体ならびにポリビニルアセトフタレートが挙げられる。その他の適切なコーティングとして、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、エチルセルロース、フタル酸(phthalate)ジブチルおよびフタル酸(phthalate)ジエチルが挙げられる。持続放出が可能なオイドラギット（登録商標）級のポリマーもコーティング材料として用いられるのに特に適している。これらは、官能基として四級アンモニウム基を有するアクリレートおよびメタクリレートの共重合体ならびに中 40

性エステル基を有するアクリル酸エチルメタクリル酸メチル共重合体に基づくものである。このようなポリマーは、不溶性かつ透過性で、混合比および/またはコーティングの厚さを変えることで、それらの放出特性を変更することができる。このようなコーティングは、胃内(低pH)で崩壊することなく、pHが一般的に約6.5である結腸内で崩壊することが好ましい。適切なオイドラギット(登録商標)ポリマーとして、オイドラギット(登録商標)S-およびL-タイプが挙げられる。

【0095】

本発明で用いられる坐剤および膣坐剤は、任意の従来の方法、例えば、上記光増感剤を含む組成物の直接打錠、顆粒化後の打錠または成形により調製され得る。坐剤は、子宮、膣または子宮頸部への挿入に適合していることが好ましい。

10

【0096】

坐剤および膣坐剤は、上記賦形剤および担体、例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはクロスポビドンのいずれかを用いて調剤され得る。水溶性坐剤および膣坐剤は、マクロゴール、プロピレングリコール、グリセロール、ゼラチンまたはこれらの混合物からなり得る。このように調剤された坐剤および膣坐剤は、身体への投与後に溶融および溶解することで、その中に含まれる光増感剤を放出することが好ましい。本明細書に記載される坐剤および膣坐剤はさらに、生体接着剤、例えば、粘膜接着剤を含み、粘膜、例えば、膣上皮に対する組成物の接着性そして長期にわたる接触を促進しても良い。

【0097】

あるいは、坐剤および膣坐剤は、脂肪または脂肪状化合物、例えば、硬質脂肪(例えば、C<sub>8-18</sub>脂肪酸のグリセリド)、硬質脂肪および添加剤の混合物、脂肪、パラフィン、グリセロールおよび合成ポリマーと共に調剤され得る。材料は、様々な割合のモノグリセリドおよびジグリセリドと共に、主に、高級脂肪酸のトリグリセリドエステルの混合物からなる硬質脂肪であることが好ましい。適切な硬質脂肪は、例えば、ウイテプゾール(Witepsol)という商品名で販売されている製品群(例えば、ウイテプゾールS55、ウイテプゾールS58、ウイテプゾールH32、ウイテプゾールH35およびウイテプゾールH37)である。このように調剤された坐剤および膣坐剤は、身体への投与後に溶融することで、その中に含まれる光増感剤を放出することが好ましい。したがって、この種の坐剤および膣坐剤は、融点が30~37であることが好ましい。

20

【0098】

本発明の医薬品の利点は、それらが安定性を有することである。特に、本発明の医薬品に含まれる光増感剤は、崩壊および/または分解しにくい。その結果、医薬品は、例えば、室温および室内湿度において、少なくとも6ヶ月間、より好ましくは少なくとも12ヶ月間、さらにより好ましくは少なくとも24ヶ月間以上(例えば、36ヶ月間まで)保存することができる。

30

【0099】

本発明の固形医薬品は、(例えば、膣または直腸への挿入により)経口または局所投与されることが好ましい。好ましい投与経路は、治療または診断対象の癌の重篤度および性質、癌の場所および光増感剤の性質を含む多数の要因に左右される。経口投与が要求される場合、医薬品は、錠剤の形態またはカプセル剤(例えば、錠剤)に含まれた粉末剤、顆粒剤またはペレット剤であることが好ましい。局所投与が要求される場合、医薬品は、坐剤または膣坐剤の形態であることが好ましい。

40

【0100】

単数または複数の光増感剤を含む医薬品の投与後、治療または診断対象の部位を露光して所望の光増感効果を得る。投与後に露光を行う時間の長さは、医薬品の性質、治療または診断対象の症状および投与形態に左右される。一般的に、光増感剤が光活性化前に癌の部位において有効な組織濃度に到達することが必要である。これには、一般的に、0.5~2.4時間(例えば、1~3時間)かかり得る。

【0101】

治療または診断手順において、単数または複数の光増感剤を疾患部位に適用した後、(

50

例えば、約3時間後に)照射することが好ましい。(例えば、治療中)必要に応じ、この手順を、例えば、さらに3回まで、30日(例えば、7~30日)までの間隔で繰り返しても良い。この手順により癌が十分に減少しなかったり、完全に治癒しない場合には、さらなる治療を数ヶ月後に実施しても良い。

【0102】

治療目的で、例えば、ランプまたはレーザにより身体の異なる部位を照射する方法は、当該技術分野において周知である(例えば、Van den Bergh、Chemistry in Britain、1986年5月、430~439頁参照)。照射に用いられる光の波長は、有効な光増感効果が得られるように選択され得る。最も効果的な光は、光が比較的深く浸透することが分かっている波長範囲300~800nm、通常、400~700nmの光である。一般的に、レーザを用いる場合は、強度20~200mW/cm<sup>2</sup>で10~100ジュール/cm<sup>2</sup>の線量レベルで照射し、ランプを用いる場合は、強度50~150mW/cm<sup>2</sup>で10~100ジュール/cm<sup>2</sup>の線量で照射する。照射は、5~30分間行なうことが好ましく、15分間行なうことが好ましい。照射は1回行っても、あるいは光線量が多分割されて、例えば、数分~数時間の照射間隔で送られる光分割線量を用いても良い。照射は複数回行なっても良い。

【0103】

診断に用いるため、まず部位を白色光を用いて検査することが好ましい。そして、疑わしい部位を青色光(通常、400~450nm)に露光する。そして、発せられた蛍光(635nm)を用いて罹患癌性組織を選択的に検出する。選択性の理由は分かっていないが、正常な細胞に対する癌細胞における代謝活性が高いことに依拠するものと思われる。

【0104】

本発明の方法および使用は、あらゆる癌または癌に伴って発生するあらゆる感染症の治療および/または診断に用いられ得る。本明細書で用いられる「癌に伴って発生する感染症」という用語は、発癌と明確に関連するあらゆる感染症を意味する。このような感染症は、例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症である。

【0105】

治療および/または診断され得る癌および癌に伴って発生する感染症は、身体のあらゆる部位(例えば、皮膚、口腔、咽頭、食道、胃、腸、直腸、肛門管、鼻咽腔、気管、気管支、細気管支、尿道、膀胱、卵巣、尿道、膣、子宮頸部、子宮等)に存在し得る。

【0106】

しかしながら、本発明の方法および使用は、子宮、子宮頸部、膣、直腸および結腸の癌の治療および診断に特に有用である。本発明の方法および使用は、子宮頸癌および結腸癌の治療または診断に用いられることが特に好ましい。結腸における症状(例えば、結腸癌)の治療または診断において、光増感剤(例えば、5-ALAのヘキシリエステル)を含む腸溶性カプセル剤が特に効果的であることが分かった。子宮頸癌の治療のためには、光増感剤(例えば、5-ALAのヘキシリエステル)を含む坐剤が好ましい。

【0107】

添付の図面を参照し、以下の非限定的実施例を用いて本発明をさらに詳細に説明する。

【0108】

[実施例1 - 5-ALAヘキシリエステルを含む坐剤]  
各坐剤(2g)は、以下を含む:  
ヘキシリ5-アミノレブリン酸塩酸塩(HAL-HCl)100mg、10mgまたは0.8mg  
エデト酸ナトリウム(EDTA)40mg  
ウイテプゾールS55またはS58十分量

坐剤は、HAL-HClおよびエデト酸ナトリウムを液状ウイテプゾール中に懸濁させて調製した。その混合物を坐剤型に充填して冷却した。

【0109】

10

20

20

30

30

40

40

50

[実施例2 - ウイテブゾールS 5 5ベースの坐剤における5 - A L Aのヘキシリエステルの安定性]

ヘキシリ5 - アミノレブリン酸塩酸塩 (H A L H C 1) を含む坐剤は、実施例1に記載したように調製した。ウイテブゾールS 5 5ベースの坐剤におけるH A L H C 1の安定性は、H P L C分析により調査した。室温 (25) および冷蔵温度 (2~8) の両方における安定性を検査した。その結果を以下の表1に示す。

【0110】

【表1】

表1 ウイテブゾールS 5 5におけるH A L H C 1 (100mg) の安定性

10

時間	温度 (°C)	アッセイ (%) ※	S D
0	N/A	100.3	1.02
2週	2~8	92.6	10.21
	25	99.8	1.12
4週	2~8	98.9	0.73
	25	98.5	0.89
3ヶ月	2~8	100.0	0.65
	25	98.0	0.46

※アッセイは、製剤中のH A L H C 1の理論的濃度の%として計算する。

20

【0111】

表1の結果により、H A L H C 1を含むウイテブゾールS 5 5ベースの坐剤は、室温および冷蔵温度の両方において、少なくとも3ヶ月間安定であったことが分かる。

【0112】

[実施例3 - ウイテブゾールS 5 8ベースの坐剤における5 - A L Aのヘキシリエステルの安定性]

ヘキシリ5 - アミノレブリン酸塩酸塩 (H A L H C 1) を含む坐剤は、実施例1に記載したように調製した。ウイテブゾールS 5 8ベースの坐剤におけるH A L H C 1の安定性は、H P L C分析により調査した。室温 (25) および冷蔵温度 (2~8) の両方における安定性を検査した。その結果を以下の表2に示す。

30

【0113】

【表2】

表2 ウイテブゾールS 5 8におけるH A L H C 1 (100mg) の安定性

30

時間	温度 (°C)	アッセイ (%) ※	S D
0	N/A	101.6	1.15
2週	2~8	102.2	1.21
	25	102.0	1.00
4週	2~8	100.1	1.65
	25	99.4	1.17
3ヶ月	2~8	103.3	1.02
	25	100.7	2.14

※アッセイは、製剤中のH A L H C 1の理論的濃度の%として計算する。

40

【0114】

表2の結果により、H A L H C 1を含むウイテブゾールS 5 8ベースの坐剤は、室温および冷蔵温度の両方において、少なくとも3ヶ月間安定であったことが分かる。

【0115】

[参考例]

メチル5 - アミノレブリン酸 (M A L) 160mg / g を含む含水クリームのバッチを4

50

つ、室温(25℃)で3ヶ月間設置し、それらのHALの含有量を異なる時点において分析した。3ヶ月で27±4% (平均±SD)の損失が確認された。

【0116】

このクリーム実験は、HALではなくMALを用いて行ったが、その結果は、固形医薬品においてALAエステルを調剤することの利点を示している。

【0117】

[実施例4-5-ALAのヘキシリエステルを含む腸溶コーティングされた経口錠剤]

HAL HC1を含む錠剤コアは、以下に記載する成分を混合した後、直接打錠により調製した。

10

【0118】

各錠剤コアは以下を含む:

【0119】

【表3】

HAL HC1	100 mg	
微結晶性セルロース	230 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	130 mg	
ポビドン	60 mg	
二酸化ケイ素	14 mg	
ステアリン酸マグネシウム	6 mg	20
錠剤コアの総重量	530 mg	

【0120】

錠剤コアは、CAPのアセトン溶液を用い、数層の酢酸フタル酸(phthalate)セルロース(CAP)でコーティングした。最終的な錠剤の重量は、540~700 mgであった。

【0121】

[実施例5-膣坐剤]

錠剤コアは、実施例4に記載したように調製した。コアに以下の溶液を噴霧する:

30

エチルセルロース(2%)

フタル酸ジブチル(1%)

アルコール(エチルアルコールおよびイソプロピルアルコール)(97%)。

【0122】

[実施例6-5-ALAエステルを含むエアロゾルデリバリー製剤]

HAL HC1は、ラクトースと混合して微粉碎する。粒径は、約2~10ミクロンである。活性材料の量は、約4重量%である(HAL HC1)。この組成物を吸入装置で用いられるカプセル剤に充填する。各カプセル剤は、HAL HC1を10 mg含む。1回分の用量は、1~10カプセル剤である。

【0123】

40

[実施例7-5-ALAエステルを含む膣坐剤]

錠剤コアは、以下から調製する:

【0124】

【表4】

HAL HC1	50 mg	
ラクトース	100 mg	
澱粉	40 mg	
PVP	50 mg	
ステアリン酸マグネシウム	10 mg	

50

## 【0125】

H A L H C 1 、 ラクトースおよび澱粉は、 2 0 分間混合する。 P V P の水溶液を添加し、 その結果得られた顆粒をふるい分け、 摂氏 5 0 度で 2 4 時間乾燥させる。 この材料をステアリン酸マグネシウムと混合し、 錠剤を調製する。 錠剤の直径は、 5 m m である。

## 【0126】

錠剤コアは、 オイドラギット S 1 0 0 ( 1 0 % w / v ) およびジエチルフタレート ( 3 % w / v ) を含むエタノール溶液を噴霧することで、 オイドラギット S 1 0 0 およびジエチルフタレートでコーティングする。

## 【0127】

[ 実施例 8 - 5 - A L A エステルを含むコーティングされた錠剤 ]

10

コア、 半透過層および腸溶コーティングを含む錠剤は、 従来の錠剤調製方法を用い、 以下に記載する材料から調製する。

## 【0128】

各錠剤は、 以下を含む :

錠剤コア :

## 【0129】

## 【表 5 】

5 - A L A エステル塩	1 0 0 m g	
アビセル PH 1 0 2	8 0 m g	
クロスカラメロース	2 0 m g	20
マンニトール	4 0 m g	
ポリビニルピロリドン	1 0 m g	
ステアリン酸マグネシウム	3 m g	

## 【0130】

半透過層 :

## 【0131】

## 【表 6 】

エチルセルロース	3 0 m g	
セバシン酸ジブチル	8 m g	30

## 【0132】

腸溶コーティング :

## 【0133】

## 【表 7 】

オイドラギット L 1 0 0	5 0 m g	
クエン酸トリエチル	6 m g	

## 【0134】

[ 実施例 9 ~ 1 2 - 5 - A L A または 5 - A L A エステルを含むコーティングされたカプセル製剤 ]

40

以下の組成物をそれらの融点を超える温度で混合した。 その混合物をカプセル剤に注入して結合した。 そして、 カプセル剤を 2 階級のオイドラギット ( S および N ) の混合物でコーティングし、 pH 感受性膜を得る。

## 【0135】

【表8】

実施例	組成物	量	
9	ゲルシレ44/14	400mg	
	5-ALAまたは5-ALAエステル(塩)	100mg	
10	ゲルシレ44/14	200mg	
	ゲルシレ50/02	200mg	
	5-ALAまたは5-ALAエステル(塩)	100mg	
11	ポロキサマー188	400mg	
	5-ALAまたは5-ALAエステル(塩)	100mg	
12	ミグリオール	400mg	
	5-ALAまたは5-ALAエステル(塩)	100mg	10

## 【0136】

[実施例13- 5-ALAヘキシリエステルHC1塩を含むペレット剤の調製]  
2つの異なるペレット製剤を以下のように調製した。

ペレット製剤Aの組成:

## 【0137】

【表9】

カルボポール	1重量%	
5-ALAヘキシリエステルHC1	1重量%	20
スペロラック(Sperolac)	24重量%	
微結晶性セルロース(アビセルPH-102)	74重量%	

## 【0138】

ペレット製剤Bの組成:

## 【0139】

【表10】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	1重量%	
5-ALAヘキシリエステルHC1	1重量%	30
スペロラック	24重量%	
微結晶性セルロース(アビセルPH-102)	74重量%	

## 【0140】

ペレット剤の平均直径は、1mmであった。

[実施例14- ペレット剤に5-ALAヘキシリエステルHC1を含むコーティングされていな錠剤]

## 【0141】

【表11】

ペレット製剤(実施例13B)	800mg	
微結晶性セルロース(アビセルPH-102)	140mg	40
ステアリン酸マグネシウム	10mg	

## 【0142】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。

[実施例15- コーティングされた錠剤(2%CAP)]

錠剤は、実施例14により調製した。錠剤は、アセトン中の酢酸フタル酸セルロース(CAP)(2重量%)の溶液で2回および3回コーティングした。錠剤は、30分間空気

50

乾燥させ、5分間80で乾燥させた。

【0143】

[実施例16 - コーティングされたHMP Cペレット剤(2%CAP)]

ペレット剤(製剤B、実施例13)は、アセトン中のCAP(2重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

【0144】

[実施例17 - コーティングされたカルボポールペレット剤(2%CAP)]

ペレット剤(製剤A、実施例13)は、アセトン中のCAP(2重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

10

【0145】

[実施例18 - コーティングされたカルボポールペレット剤(4%CAP)]

ペレット剤(製剤A、実施例13)は、アセトン中のCAP(4重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

【0146】

[実施例19 - コーティングされたカルボポールペレット剤(6%CAP)]

ペレット剤(製剤A、実施例13)は、アセトン中のCAP(6重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

20

【0147】

[実施例20 - コーティングされたカルボポールペレット剤(8%CAP)]

ペレット剤(製剤A、実施例13)は、アセトン中のCAP(8重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

【0148】

[実施例21 - コーティングされたカルボポールペレット剤(10%CAP)]

ペレット剤(製剤A、実施例13)は、アセトン中のCAP(10重量%)の溶液で入念に洗浄した。余分な溶剤を除去した。ペレット剤は、30分間室温で乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

30

【0149】

[実施例22 - コーティングされた様々なペレット剤を含むコーティングされた錠剤]

各錠剤は、以下を含む：

【0150】

【表12】

コーティングされていないペレット剤(製剤実施例13A)	200mg
コーティングされたペレット剤2%CAP(実施例17より)	220mg
コーティングされたペレット剤4%CAP(実施例18より)	240mg
コーティングされたペレット剤6%CAP(実施例19より)	133mg
コーティングされたペレット剤8%CAP(実施例20より)	122mg
コーティングされたペレット剤10%CAP(実施例21より)	104mg
微結晶性セルロース(アビセルPH102)	183mg
クロスカラメロースナトリウム	11mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

40

【0151】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤は、CAP(アセトン中で6重量%)でコーティングし、30分間空気乾燥させ、5分間80で乾燥させた。錠

50

剤の直径は、13mmである。

【0152】

[実施例23 - コーティングされていないペレット剤および5-ALAヘキシリエステルHC1によるコーティングされた錠剤]

各錠剤は、以下を含む：

【0153】

【表13】

コーティングされていないペレット剤（製剤実施例13A）	1000mg	
5-ALAヘキシリエステルHC1	50mg	10
微結晶性セルロース（アビセルPH-102）	210mg	
クロスカラメロースナトリウム	23mg	
ステアリン酸マグネシウム	25mg	

【0154】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤は、CAP（アセトン中で8重量%）でコーティングし、30分間空気乾燥させ、5分間80で乾燥させた。錠剤の直径は、13mmである。

【0155】

[実施例24 - コーティングされていないペレット剤を含むコーティングされたゼラチンカプセル剤]

コーティングされていないペレット剤（製剤実施例13A）（273mg）を硬質ゼラチンカプセルに充填した。カプセル剤の大きさは17mmで、直径は6mmであった。ゼラチンカプセル剤は、CAP（アセトン中で4%溶液）で2回入念にコーティングした。カプセル製品は、30分間空気乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。

【0156】

[実施例25 - 5-ALAヘキシリエステルHC1を含むコーティングされたゼラチンカプセル剤]

5-ALAヘキシリエステルHC1（237mg）を硬質ゼラチンカプセル剤に充填した。カプセル剤は、CAP（アセトン中で10%溶液）で2回入念にコーティングし、実施例24に記載したように乾燥させた。

【0157】

[実施例26 - 2種類のコーティングされたペレット剤を含むコーティングされていないゼラチンカプセル剤]

【0158】

【表14】

コーティングされたペレット剤2%CAP（実施例17より）	278mg	
コーティングされたペレット剤8%CAP（実施例20より）	376mg	

【0159】

これらのペレット剤を混合して硬質ゼラチンカプセル剤に充填し、実施例24に記載したように乾燥させた。

【0160】

[実施例27 - 5-ALAヘキシリエステルHC1を含むキトサン錠剤]

【0161】

## 【表15】

キトサン（中間分子量）	800mg
微結晶性セルロース（アビセルPH-102）	300mg
5-ALAヘキシリエステルHC1	50mg
ステアリン酸マグネシウム	17mg
シリカコロイド（無水）	5mg

## 【0162】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。 10

## 【0163】

[実施例28- 5-ALAヘキシリエステルHC1を含むキトサン錠剤]

## 【0164】

## 【表16】

キトサン（中間分子量）	506mg
微結晶性セルロース（アビセルPH-102）	580mg
5-ALAヘキシリエステルHC1	103mg
クロスカラメロースナトリウム	10mg

20

## 【0165】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。

## 【0166】

[実施例29- オイドラギット（登録商標）でコーティングされたキトサン錠剤]

錠剤は、実施例27により調製した。錠剤は、オイドラギット（登録商標）（オイドラギット（登録商標）RS30D）の分散液で2回コーティングした。錠剤は、30分間空気乾燥させた後、5分間80で乾燥させた。 30

## 【0167】

[実施例30- CAPでコーティングされたキトサン錠剤]

錠剤は、実施例28により調製した。錠剤は、CAP（アセトン中で6重量%）で2回コーティングした。錠剤は、30分間空気乾燥させ、5分間80で乾燥させた。

## 【0168】

[実施例31- 5-ALAヘキシリエステルを含むオイドラギット（登録商標）でコーティングされたペレット剤]

ペレット剤（実施例13Bより）は、オイドラギット（登録商標）（オイドラギットRS30D分散液）でコーティングした。ペレット剤は、30分間空気乾燥させ、15分間80で乾燥させた。 40

## 【0169】

[実施例32- 5-ALAヘキシリエステルを含むオイドラギット（登録商標）（1.0%）でコーティングされたペレット剤]

ペレット剤（実施例13Bより）は、オイドラギット（登録商標）（オイドラギット（登録商標）S100、アセトン中で1.0重量%）でコーティングした。ペレット剤は、30分間空気乾燥させ、15分間80で乾燥させた。

## 【0170】

[実施例33- 5-ALAヘキシリエステルを含むオイドラギット（登録商標）（2.5%）でコーティングされたペレット剤]

ペレット剤（実施例13Bより）は、オイドラギット（登録商標）（オイドラギット（登録商標）S100、アセトン中で2.5重量%）でコーティングした。ペレット剤は、30分間空気乾燥させ、15分間80で乾燥させた。 50

登録商標) S 1 0 0、アセトン中で 2 . 5 重量% ) でコーティングした。ペレット剤は、30 分間空気乾燥させ、15 分間 80 で乾燥させた。

【 0 1 7 1 】

[ 実施例 3 4 - 5 - A L A ヘキシリエステルを含むオイドラギット ( 登録商標 ) ( 2 . 5 % ) でコーティングされたペレット剤 ]

ペレット剤 ( 実施例 1 3 B より ) は、オイドラギット ( 登録商標 ) ( オイドラギット ( 登録商標 ) S 1 0 0、アセトン中で 2 . 5 重量% ) でコーティングした。ペレット剤は、30 分間空気乾燥させ、15 分間 80 で乾燥させた。

【 0 1 7 2 】

[ 実施例 3 5 - 5 - A L A ヘキシリエステル H C 1 を含むコーティングされた様々なペレット剤を含む錠剤 ]

各錠剤は、以下を含む :

【 0 1 7 3 】

【 表 1 7 】

ペレット剤 1 % オイドラギット S - 1 0 0 ( 実施例 3 2 より )	1 3 2 m g
ペレット剤 2 . 5 % オイドラギット S - 1 0 0 ( 実施例 3 3 より )	1 9 0 m g
ペレット剤 5 % オイドラギット S - 1 0 0 ( 実施例 3 4 より )	1 6 4 m g
微結晶性セルロース ( アビセル PH - 1 0 2 )	1 3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g

10

20

【 0 1 7 4 】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13 mm である。

【 0 1 7 5 】

[ 実施例 3 6 - 5 - A L A ヘキシリエステル H C 1 を含むコーティングされた様々なペレット剤を含むコーティングされた錠剤 ]

錠剤は、実施例 3 5 により調製した。錠剤は、オイドラギット S - 1 0 0 ( アセトン中でオイドラギット ( 登録商標 ) 3 重量% およびクエン酸トリエチル 1 % ) でコーティングした。錠剤は、30 分間空気乾燥させ、5 分間 80 で乾燥させた。

30

【 0 1 7 6 】

[ 実施例 3 7 - 結腸で放出される腸溶性カプセル剤 ]

サイズ 1 号の H P M C カプセル剤は、オイドラギット L 3 0 D - 5 5 、オイドラギット F S 3 0 D およびクエン酸トリエチルでコーティングした。カプセル剤は、ヘキシリ 5 - アミノレブリン酸 H C 1 ( H A L - H C 1 ) 1 0 0 m g と、賦形剤 3 0 0 m g とを含んでいた。これらには、ポロキサマー 1 8 8 、ゲルシレ 4 4 / 1 4 、ゲルシレ混合物 ( 4 4 / 1 4 : 5 0 / 0 2 = 5 0 : 5 0 w / w ) およびミグリオール 8 1 2 N が含まれた。賦形剤は、カプセル剤の溶解後、結腸への薬剤放出に影響を及ぼすよう含められた。カプセル剤は、腸溶コーティングでコーティングされた。

40

【 0 1 7 7 】

[ 実施例 3 8 - 安定性の表示 ]

様々な賦形剤の存在下における H A L の安定性の表示を得るため、80 での応力研究を行った。 H A L H C 1 ( 1 0 0 m g ) + 賦形剤 ( 3 0 0 m g ) ( ポロキサマー 1 8 8 、ゲルシレ 4 4 / 1 4 、ゲルシレ混合物 ( 4 4 / 1 4 : 5 0 / 0 2 = 5 0 : 5 0 w / w ) およびミグリオール 8 1 2 N ) を混合し、20 時間後の結果を H P L C で分析した。各不純物のレベルは、ピラジンを基準として計算した。その結果を以下の表に示す。ミグリオールを賦形剤として用いた場合、不純物はほとんど検出不可能であったが、その他の賦形剤は、多数かつ高レベルの不純物をもたらしたことが分かる。ミグリオールを含む試料は、 H A L H C 1 試料自体よりも、含まれる不純物のレベルが低かった。

50

【0178】

【表18】

不純物※	HAL-H C1	ミグリオール	ポロキサマ ー188	ゲルシレ4 4/14	ゲルシレ4 4/14 & 50/02
0.8	※※		0.04%	0.07%	0.04%
0.88	0.46%			0.44%	0.27%
0.93			0.17		
ピラジン	1.77%	0.70%	1.73%	2.89%	1.75%
1.37	0.03%		0.53%	0.91%	0.64%
1.49			0.02%	0.04%	0.03%
1.7				0.01%	0.01%
1.74			0.43%	0.21%	0.12%
1.91	0.35%		0.26%		0.23%
1.96		0.06%	0.05%	0.15%	0.04%
2.06	0.16%		0.06%		

※HPLCに対する相対保持時間(分)により測定。

※※空欄は、検出可能レベルにないことを示す。

【0179】

[実施例39 - 安定性研究]

HAL-HC1(100mg) + 賦形剤(300mg) (ゲルシレ混合物(44/14:50/02=50:50w/w)またはミグリオール812N)を含むカプセル剤は、実施37に記載したように調製し、25%相対湿度60%で安定性をモニターした。安定性のモニタリングのため、(HALの加水分解により形成された)5-アミノレブリン酸(5-ALA)の濃度を安定性の指標として用いた。その結果を図1に示す。加水分解の結果、5-ALAがHALから遊離することが示されている。ミグリオール812Nは、5-ALA値がほとんど増加することなく、最も安定した製品を提供するものであると判明したことが分かる。ゲルシレ混合物に関しては、25%相対湿度60%で3ヵ月後に5-ALAの増加が見られた。相応する5-ALAの増加は、ポロキサマーー188(図示せず)にも見られた。また、この賦形剤により、2つの未知のピラジン不純物が相当量形成された。

【0180】

[実施例40 - 溶解研究]

カプセル剤は、実施例37に記載したようにコーティングし、HAL-HC1(100mg)と賦形剤(300mg)(ミグリオールまたは混合ゲルシレ(44/14:50/02=50:50w/w))とを混合したものを充填して結合した。これらは、歐州薬局方2.9.3に基づき、タイプ2のUSP溶解装置(パドル付)を用いたインビトロ溶解研究において使用した。カプセル剤は、(胃内における酸性条件を反映させるため)まず0.1MのHC1に1時間浸漬させ、その後リン酸緩衝液(pH6.5)に移動させた。初期研究により、両製剤は共に脂肪性かつ疎水性材料に基づくものであるため、溶出溶媒に2%のラウリル硫酸ナトリウムを添加する必要があることが示された。試料を取り出し、HALを異なる時点において分析した。

【0181】

図2は、ミグリオールおよび混合ゲルシレ製剤(44/14:50/02=50:50w/w)の溶解特性を示している。これは、HALが0.1MのHC1に放出されなかつたことを示している。リン酸緩衝液(pH6.5)への移動後、HALは、混合ゲルシレ製剤に比べ、ミグリオール製剤から迅速に放出され、より遷延的な放出が行われた。

【0182】

10

20

30

40

50

## 【実施例41- 子宮頸部用の坐剤】

硬質脂肪を有する多数の坐剤バッチ - ウイテブゾールH32（融点31～33）、H35（融点33.5～35.5）およびH37（融点36～38）- は、溶融した脂肪1.8gにHAL-HC1200mgを溶解させた後、成形することにより製造した（実施例1参照）。

## 【0183】

（5および25での）安定性検査により、安定性に特に問題がないことが示された - 実施例2および3参照。

## 【0184】

HAL-HC1を100mg含むウイテブゾールH35およびウイテブゾールH32から形成された坐剤に關し、溶解研究を行った（欧洲薬局方2.9.3、バスケット装置）。37でのリン酸緩衝液（pH4.0）を溶出溶媒として用い、放出された薬剤をHPLCで分析した。この研究により、ウイテブゾールH32坐剤は、HALが1時間以内に迅速かつほぼ完全に放出されたが、ウイテブゾールH35坐剤は、6%のHALが8時間以内に放出されたに過ぎなかったことが示された。H37のように融点が高いウイテブゾール基剤は、薬剤放出に関しては不向きであることが判明した。溶出速度の違いは、おそらく、硬質脂肪の融点の違いによるものであろう。

## 【0185】

## 【実施例42- 5-ALAベンジルエステルHC1を含む錠剤】

## 【0186】

## 【表19】

10

20

微結晶性セルロース（アビセルPH-102）	380mg
ラクトース-水和物	340mg
5-ALAベンジルエステルHC1	70mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

## 【0187】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。

30

## 【0188】

## 【実施例43- オイドラギット（登録商標）でコーティングされた5-ALAベンジルエステルを含む錠剤】

錠剤は、実施例42により調製した。錠剤は、オイドラギットS-100（6%）およびクエン酸トリエチル（1%）のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

## 【0189】

## 【実施例44- 5-ALAメチルエステルHC1を含む錠剤】

## 【0190】

## 【表20】

40

微結晶性セルロース（アビセルPH-102）	266mg
ラクトース-水和物	280mg
5-ALAメチルエステルHC1	200mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg
クロスカラメロースナトリウム	15mg

## 【0191】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。

## 【0192】

50

【実施例45 - オイドラギット(登録商標)でコーティングされた5-ALAメチルエステルを含む錠剤】

錠剤は、実施例44により調製した。錠剤は、オイドラギットS-100(6%)およびクエン酸トリエチル(1%)のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

【0193】

【実施例46 - 5-ALA HC1およびペクチンを含む錠剤】

【0194】

【表21】

微結晶性セルロース(アビセルPH-102)	215mg	10
柑橘類果実からのペクチン	210mg	
ラクトース-水和物	116mg	
5-ALA HC1	190mg	
ステアリン酸マグネシウム	10mg	
クロスカラメロースナトリウム	15mg	

【0195】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13mmである。

【0196】

【実施例47 - オイドラギット(登録商標)でコーティングされた5-ALAおよびペクチンを含む錠剤】 20

錠剤は、実施例46により調製した。錠剤は、オイドラギットS-100(6%)およびクエン酸トリエチル(1%)のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

【0197】

【実施例48 - 5-ALAメチルエステルを含むコーティングされたカプセル剤】

5-ALAメチルエステルHC1(90mg)を硬質ゼラチンカプセル剤に充填し、ゼラチンカプセル剤を、オイドラギット(登録商標)S-100(6%)およびクエン酸トリエチル(1%)のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

カプセル剤の大きさ：長さ：17mm、直径：6mm

【実施例49 - 5-ALAヘキシリエステルを含むペレット剤の安定性】 30

5-ALAヘキシリエステルを含むペレット剤(実施例13より、製剤AおよびB)は、40および相対湿度70%で約3週間、気候キャビネット内の開封容器に保存した。HPLC分析により、高温および高湿度のため5-ALAヘキシリエステルの崩壊が増加することは示されなかった。

【0198】

【実施例50 - ペレット剤からの5-ALAヘキシリエステルHC1の持続放出】

5-ALAヘキシリエステルを含むペレット剤(実施例13より、製剤AおよびB)(1.0グラム)は、水(10ml)中に懸濁させ、37で数時間保存した。時間経過に伴う5-ALAヘキシリエステルに関し、この水溶液を分析した。5-ALAヘキシリエステルの放出は、数時間にわたり、10%未満であった。 40

【0199】

【実施例51 - 5-ALAメチルエステルおよびDMSOを含む錠剤】

DMSO(200mg)を微結晶性セルロース(500mg)と混合して粉末剤(DMSO/MCC粉末剤)を得た。

【0200】

## 【表 2 2】

D M S O / M C C 粉末剤	7 0 0 m g
5 - A L A メチルエステル H C 1	2 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
クロスカラメロースナトリウム	1 5 m g

## 【0 2 0 1】

これらの成分を混合し、直接打錠により錠剤を調製した。錠剤の直径は、13 mm である。

## 【0 2 0 2】

[実施例 5 2 - 5 - A L A メチルエステルおよび D M S O を含むコーティングされた錠剤]

錠剤は、実施例 5 1 により調製した。錠剤は、オイドラギット S - 1 0 0 ( 6 % ) およびクエン酸トリエチル ( 1 % ) のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

## 【0 2 0 3】

[実施例 5 3 - 5 - A L A および D M S O を含むカプセル剤]

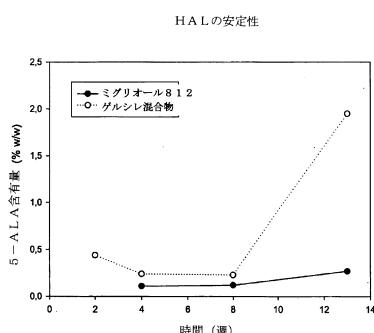
D M S O ( 1 9 m g ) を微結晶性セルロース ( 7 2 m g ) および 5 - A L A H C 1 ( 9 m g ) と混合して粉末剤を得た。粉末剤は、ゼラチンカプセル剤に充填した。

## 【0 2 0 4】

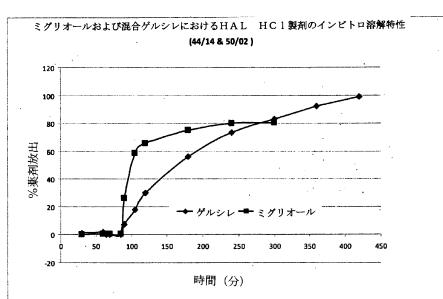
[実施例 5 4 - 5 - A L A および D M S O を含むコーティングされたカプセル剤]

カプセル剤は、実施例 5 3 により調製した。カプセル剤は、オイドラギット S - 1 0 0 ( 6 % ) およびクエン酸トリエチル ( 1 % ) のアセトン溶液でコーティングし、乾燥させた。

## 【図 1】



## 【図 2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12	(2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/34	(2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	49/00	(2006.01) A 6 1 K 49/00
A 6 1 P	1/00	(2006.01) A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ゴーダル、アスラック  
ノルウェー、エヌ - 0 3 7 2 オスロー、ガステッドファイエン 77

(72)発明者 ブリーンデン、ジョン、エリック  
ノルウェー、エヌ - 0 4 9 1 オスロー、クジェルサスファイエン 95シー

(72)発明者 クレム、ビヨルン  
ノルウェー、エヌ - 0 2 8 6 オスロー、フレドリックソルグファイエン 50ピー

審査官 加藤 文彦

(56)参考文献 特表2004-505040 (JP, A)  
国際公開第2007/132234 (WO, A1)  
特開平04-247026 (JP, A)  
再公表特許第00/074720 (JP, A1)  
特表2002-522473 (JP, A)  
特表2004-503591 (JP, A)  
NSTI Nanotech, 2006年, Vol.1, p.471-474  
新・薬剤学総論, 1987年, 改訂第3版, p.146-151

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	3 1 / 2 2
A 6 1 K	9 / 2 2
A 6 1 K	9 / 5 2
A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 K	4 7 / 1 0
A 6 1 K	4 7 / 1 2
A 6 1 K	4 7 / 1 4
A 6 1 K	4 7 / 3 4
A 6 1 K	4 9 / 0 0
A 6 1 P	1 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )	