

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3623231号

(P3623231)

(45) 発行日 平成17年2月23日(2005.2.23)

(24) 登録日 平成16年12月3日(2004.12.3)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00

請求項の数 1 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平7-509444  (86) (22) 出願日 平成6年9月26日(1994.9.26)  (65) 公表番号 特表平9-506860  (43) 公表日 平成9年7月8日(1997.7.8)  (86) 国際出願番号 PCT/AU1994/000574  (87) 国際公開番号 W01995/008338  (87) 国際公開日 平成7年3月30日(1995.3.30)  審査請求日 平成13年4月17日(2001.4.17)  (31) 優先権主張番号 PM1449  (32) 優先日 平成5年9月24日(1993.9.24)  (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)</p>	<p>(73) 特許権者  アドヴァンスト・イミューニット・インク  アメリカ合衆国 ニューヨーク州1179  O, ストウニ・ブルック, イースト・ル  ープ・ロード, 25</p> <p>(74) 代理人  弁理士 志賀 正武</p> <p>(72) 発明者  ミカエリス, ジュルゲン  オーストラリア国 ニュー サウス ウェ  ールズ 2250 カリオン ボウイ ロ  ード 7</p> <p>(72) 発明者  トリグ, ティモスィー エリオット  オーストラリア国 ニュー サウス ウェ  ールズ 2074 ワーラウィー ヨセフ  ァ アベニュー 8</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】 湿疹／皮膚炎の予防または治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

D-Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr-NH<sub>2</sub>

の直鎖状ペプチドの治療上の有効量を含む、患者の湿疹及び／または皮膚炎の治療または  
予防用調製物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、湿疹／皮膚炎の予防または治療に関する。

「湿疹」および「皮膚炎」という用語は同義語であり、本明細書中においては交換可能に  
使用される。

「湿疹」は、しばしば一貫しないが、ある皮膚病に関して、広く使用されている用語であ  
る。本質的に、広範囲の刺激原および刺激物に対する皮膚の反応であり、その刺激原等は  
知られているものもあるが、その多くは知られていない。湿疹の発疹の2つの標準的な特  
徴は、皮膚の水疱または発疹の原因となることと痒みである。まず、しばしば、紅斑が生  
じる。次に、通常、小水疱または丘疹が形成され；これらが逐次つぶされ、冒された皮膚  
領域から滲出してくる。もし、この状態が続くならば、皮膚は厚くなり、剥がれ始めてく  
る。

湿疹の3つの一般的な形態は、硬貨状（貨幣状）湿疹、伝染性湿疹およびアトピー性湿疹  
である。硬貨状湿疹（または円盤状湿疹）とは、四肢上に形成されるコイン形状の湿疹で  
あり、激しい痒みをともなう傾向がある。伝染性湿疹は、火傷または切り傷のある領域に

、突然生じ、急速に広がり得る形態の湿疹である。アトピー性湿疹は、最も広まっている、厄介な湿疹の一つである。しばしば幼年期に表れ始めるが、この影響下にある段階のものは、特に苦痛を伴い、治療の見通しは暗く、効果的な局所治療としては、ヒドロコルチゾンの適用のみである。

湿疹は、乾癬と明らかに対照をなすものである。乾癬は、病因が知られていない慢性の皮膚疾患である。そして、結果として、皮膚細胞が過剰生産され、皮膚が厚くなり、剥離する。銀色のプラクは、頭皮、肘、膝および背の下部に、最も頻繁に生じる。ある例においては、疾病が軽いため、発病していても全く気づかない場合がある。最悪の場合には、疾病が全身にわたり、赤らんだり剥離したりする可能性があることである。

よって、今日まで、コルチコステロイドによる治療が最も効果的な湿疹治療であるとされている。しかしながら、ステロイドによる化学治療に、欠点や危険性がないわけではない。グッドマン (Goodman) およびギルマン (Gilman) は、「治療における薬理学の基礎 (Pharmacological Basis of Therapeutics)」、第7版、1985において：

「臨床的に言えば、抗炎症効果のために、コルチコステロイドを投与することは、一時的治療であって；疾病の根底にある原因は残ったままであり；単に、炎症の発現を抑制するだけである。この炎症の抑制とその効果の重要性により、実際、コルチコステロイド類は貴重な治療剤類であり、時には生命を救うことさえある。また、治療上の災害に対し、ほぼ唯一の可能性を付与するのはこの特性である」と述べている。

非 - ステロイド系の化合物類、すなわち、ペプチド T およびその誘導体類および類似体類が、湿疹の治療および予防に有用であることが、今、見いだされた。

当初から、発明に有用なペプチド類の多くは、*in vitro*におけるHIVの複製および感染の予防に効果的であるとして、欧州特許公開第0249390号、欧州特許公開第0249394号および国際特許公開第8809338号に記載されており、この明細書中に引用されている全ての他の文献と同様に、法により許容される上限まで、その内容の全てを参照して本明細書内に取り込む。また、発明に有用な化合物類は、まだ公開されていない、1993年3月29日に出願され、係属中のPCT特許出願第PCT/GB93/00649号の主題にもなっている。これらの明細書中に開示されている全ての化合物類は、本発明において有用である。原ペプチドは、オクタペプチドAla - Ser - Thr - Thr - Thr - Asn - Tyr - Thr中に、起源の基本点を有する。それは、アミノ酸残基の50%がスレオニンであることから、ペプチド T と称されている。

第1の観点として、本発明は、次の一般式1:

$I - A - B - C - D - E - F - G - H - I I$  (一般式1) :

(上式中、Aは、Ala、Gly、Val、Ser、Thrであるか、または欠落しており、

Bは、Ala、Gly、Val、Ser、Thrであるか、または欠落しており、

Cは、Ser、Thrであるか、または欠落しており、

Dは、Ser、Thr、Asn、Glu、Arg、Ile、Leuであるか、または欠落しており、

Eは、Ser、Thr、Aspであるか、または欠落しており、

Fは、Thr、Ser、Asn、Arg、Gln、Lys、Trpであるか、または欠落しており、

Gは、Tyr、Phe、Trp、Leu、Met、Ileであるか、または欠落しており、

Hは、Thr、Arg、Gly、Met、Met(O)、Cys、Thr、Glyであるか、または欠落しており、

Iは、Cysであるか、または欠落しており、

IIは、Cysであるか、または欠落しており、

少なくとも1つのアミノ酸が、単量体または重合体炭水化物またはそれらの誘導体類により任意に置換され、例えば、置換は、アミノ酸類のアミド基および/またはアミノ基および/またはヒドロキシル基でなされ、

さらに、ペプチドは、少なくとも4つのアミノ酸残基を含む)

で表される直鎖状または環状のペプチド、またはその製薬的に許容可能な塩類を、治療必要量、患者に投与することからなる、患者の湿疹の予防または治療方法にある。

一般式1の各々のアミノ酸類は、L - またはD - の立体異性配置であってよく、Hの候補はエステル化またはアミド化されたものであってよい。ペプチドは少なくとも4つのアミノ酸類を含有する。

10

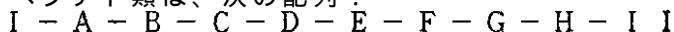
20

30

40

50

本発明において有用な、テトラ -、ペンタ -、ヘキサ -、ヘプタ -、オクタ - および非 -  
ヘプチド類は、次の配列：



のカルボキシルまたはアミノ末端から、または配列の途中から、例えば一度に1つの残基  
を欠失させたものより選択される全てのペプチド類である。

核となる配列である、Thr - Thr - Asn - Tyr - Thr - を有するペプチド類は、両端に、更なる  
アミノ酸残基を有してもよく、一般式2:



(上式中、Xは、AlaおよびD - Alaから選択されるアミノ酸末端残基であり、Yは、Thr  
およびThr - アミドから選択されるカルボキシ末端残基である)

10

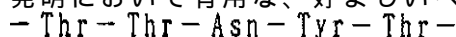
で表されるものもある。

ペプチド群のなかでも、特に好ましいペプチドは、前述した核となる配列、- Thr - Thr -  
Asn - Tyr - Thr - を有するものである。これら、上述した一般式2のペプチド類、特に、  
式 - Ser - Thr - Thr - Thr - Asn - Tyr - のペプチドT変異体は、細胞表面の受容部位をプロ  
ックして、ヒトの細胞へのヒトの免疫不全ウイルス(HIV)の結合の阻害に非常に有用で  
あることが見い出された。ペプチドTという用語は、他の解釈が必要とされない限りは、  
明細書全体を通じて、核となるペプチド配列を全て含む一般式2のペプチドを示すために  
使用される。よって、ペプチドTは、一般式2の化合物類を全て含み、かかる全ての化合  
物類は、通常理解されオクタペプチドTで、D - Ala - Ser - Thr - Thr - Thr - Asn - Tyr - T  
hr - アミドなる特定の式の原型ペプチドTとも称されるオクタペプチドTの変異体類であ  
ると理解される。

20

発明は、臨床医学(ヒト)または獣医学の両方において有用であり得る。よって、発明は  
、湿疹を予防または治療するための方法、ヒトまたは他の動物の患者に、例えば、繰り返  
し、一般式1のペプチドを投与することからなる方法へ応用される。ペプチドは、一般的  
に、効果的で毒性のない量、すなわち、状況に応じて、効力と毒性の間で許容可能なバラ  
ンスで決定される量で投与される。

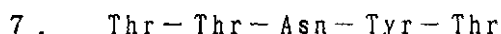
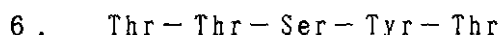
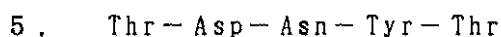
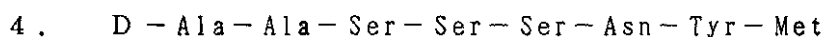
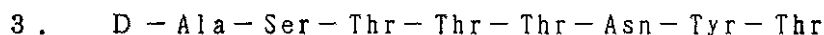
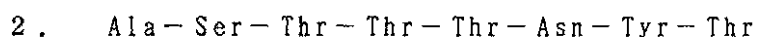
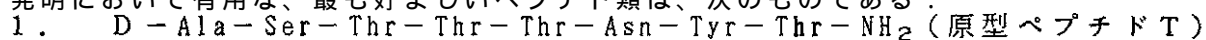
発明において有用な、好ましいペプチド類は、活性部位として、次の式：



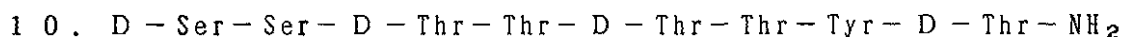
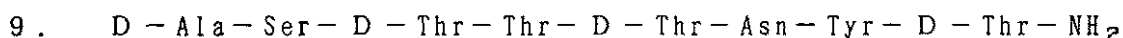
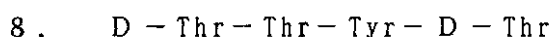
のアミノ酸配列を有するものである。

発明において有用な、最も好ましいペプチド類は、次のものである：

30



40



アミノペプチターゼによる分解から分子を保護するため、アミノ末端のアミノ酸がD - 立  
体異性体であり、または/さらに、カルボキシペプチターゼによる分解から分子を保護す  
るため、カルボキシ末端のアミノ酸がアミノ酸アミドであってもよく、このことは非常に  
多くの場合において有利であり得る。これに関連して、上述した5、6および7の化合物  
類は、アミノ酸末端残基にD - Thr、および/またはカルボキシ末端にアミド誘導体類を

50

有する類似体類を含む。

さらに、ペプチド類の一以上のアミノ酸類は、第1アミノ酸類の代わりに、N-アルキル〔例えば(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル〕アミノ酸類、例えば、メチルおよびエチルを含有するもので置換されてもよい。一以上のアミノ酸類(Ser、Thr、Tyr)のヒドロキシル基側鎖は、エーテルまたはエステル基に誘導されてもよい。任意の(任意に置換された)アルキルエステルまたはエーテル、例えば、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、アリール、またはアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルエステル類、エーテル類、チオエステル類およびチオエーテル類、例えば、フェニルエステル、ベンジルエーテルまたはチオフェノール=エチルエステルが形成され得る。目下のところ、好ましいエーテル類は、メチル、エチルおよびプロピルエーテル類であり、目下のところ、好ましいエステル類は、メチル、エチルおよびプロピルエステル類である。

10

さらに、C-末端アミドは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(直鎖状、分枝状、または環状)を有するアルキルアミドであってよく、そのアルキル残基を単一または複数の基、例えば、ヒドロキシ、フルオロ等で、アルキル残基を置換することもできると理解される。同様に、N-末端アミドは、単一または複数の基、例えば、ヒドロキシ、フルオロ等で置換され得る、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(直鎖状、分枝状、または環状)のカルボン酸類で、アセチル化されてもよい。このような誘導体類は、生物学的活性よりも、溶解性、生物学的利用能および安定性(物理的、化学的、代謝的)のような性質が改善されている。

アミノ酸類、Ser、Thrおよび/またはTyrのヒドロキシル側鎖、およびアミノ酸類Asnおよび/またはGlnのアミド基は、異なる炭水化物類または炭水化物類の誘導体類で置換されてもよい。炭水化物誘導体類は、上述されたものであってよい。

20

本発明において有用な直鎖状のペプチド類は、任意の適切な工程、例えば、「固相ペプチド合成技術」の第2版[ジェイ エム スチュアート(J.M.Stewart)、ジェイ ディー ヤング(J.D.Young)、ピアス ケミカル社(Pierce Chemical Company)、1984、ISBN:0-935940-03-0]を参照して、従来の固相ペプチド合成技術で調製してもよい。よく使用される固相方法は、メリフィールド技術である。他の可能性としては、液相技術がある。好ましいペプチドである原型ペプチドTは、ペプテック(Peptech)(ヨーロッパ)、ヒレソッド(Hillesod)、デンマークから、即座に入手することができる。

本発明において有用な環状のペプチド類は、例えば、四面体通信(Tetrahedron Letters)の26 5155(1985)に、ワイ ハマダ(Y.Hamada)によって記述されている公知の技術によって調製されたものであってもよい。環状ペプチド類は、2つのCys残基の間のジスルフィド結合、および/またはアミノ末端残基とカルボキシ末端残基との反応、および/または、例えば、GluがD位である場合、Gluのg-カルボキシル基とアミノ末端残基との反応により、形成されてもよい。

30

炭水化物誘導体類は、公知の方法により調製されてもよい。グリコシル化されたペプチドTは、1992年4月30日に刊行された、Biochem.Biophys.Res.Comms.の第184(2)巻、1125-1132(1992)に、ウルガ(Urge)らにより開示されているが、本発明の有益性については、開示も示唆もされていない。

発明において有用なペプチド類は、製薬的に許容可能な担体とともに、組成物類として投与されてもよい。

40

ペプチド類またはペプチド調製物類は、単独で、または任意の他の製薬的に活性な化合物類、例えば、抗感染剤、例えば、抗生物質および/または抗ウイルス性剤および/または抗真菌剤、または他の製薬的に活性な化合物、例えば、抗新生物性剤と組み合わせて使用されてもよい。

ペプチド類は、鼻腔内吸入スプレー、肺内吸入、または他の方法により、膈、直腸、非経口、頬、経口、局所投与されてもよい。特に、発明のペプチド類は、局所適用用、例えば、スプレー類またはクリーム類として調製されてもよい。さらに、発明のペプチド類は、パウダーまたはスプレーによる吸入用、注射(例えば、皮下、筋内、静脈、関節または槽内注射)用、注入用、または経口投与用に調製されてもよく、アンプル類または錠剤類のような単位用量形態、または水薬瓶または付加保存用の他の容器のような多用量で提供さ

50

れてもよい。組成物類は、例えば、油性または水性ビヒクル中のゲル類、またはエマルション類、溶液類、懸濁液類の形態をとってもよく、ある種の処方（調製）用剤類、例えば、懸濁剤、安定化剤、および/または分散剤類を含有してもよい。活性成分は、直接投与用として、あるいは、使用前に適切なビヒクル（例えば、無菌で、発熱物質フリーの水、通常の塩類液または5%デキストロース）とで構成して、凍結乾燥形態および/またはパウダー形態であってもよい。また、ペプチド（類）を含有する製薬用組成物類は、他の活性成分類、例えば、抗菌剤類、または防腐剤類を含有してもよい。

組成物類は、0.001~99%（w/v、または好ましくはw/w）の活性物質を含有してよい。ペプチック（ヨーロッパ）から入手可能なペプチドTは、通常、多用量水薬瓶中に、5%のデキストロース溶液で調製され、無菌包装されている。ペプチドは、他の担体類、例えば生理食塩水中に収容されていてもよい。好ましくは、各々の用量中のペプチドの濃度は、1ml用量の皮下注射において、8.5mg/mlオーダーである。

組成物類は、治療または予防に効果的な用量、すなわち、1日当たり、0.005~10000mgのペプチド、特に、1日当たり、5~1000mgが投与される。発明のペプチドは、無毒であるので、非常に多くの量を使用してもよい。しかしながら、通常必要ではない。もちろん、毎日の投与量は、必要とされる抑制の程度による。

発明の注入または注射による投与用の1日の投薬量は、約70kgの体重の成人を治療するために使用する場合、多くは活性物質で0.2mg~20mgの範囲であり、毎日、1~4用量投与されてもよく、このような投薬量の範囲は、患者の状態および投与経路による。

上述した組成物類は、成分類を混合等して組み合わせ、調製することができる。

発明の有用な化合物類は、任意の形態の湿疹を予防または治療するために使用されるものであってよく、硬貨状湿疹、伝染性湿疹およびアトピー性湿疹に限定されるものではない。

本発明のさらに明瞭な理解のために、それらの好ましい形態を、次の実施例において記載する。

#### 実施例

本発明の方法の有用性は、イヌを用いた実験により評価した。これらの実験の結果を以下に記載する。

##### I. 被検体：イヌ

評価 動物は、背中に、3つの炎症性の傷害を有する（強度1）傷害の直径は約2cmで、円形である。

治療 水にペプチドTが入った調製物を、皮膚にスプレーする。

治療頻度 午前と午後。

結果 傷害が3日後に消失した。

##### II. 被検体：去勢した雌イヌ

評価 後脚の左内側と中線に沿って多数の炎症（強度2）。鱗片または乾燥はないが、激しい痒みが目立つ。腹部中線上の炎症は外陰部から腹部にかけて、各々両側に、6インチおよび2~3インチの大きさに広がっている（強度1）。鱗片はないが、炎症の中央部には、明らかに強度の赤い斑点がみられる。

上唇の下端と下顎が炎症。（皮膚表面）

治療および結果 0日目に、グルコース中にペプチドT（HCl）が入ったものを0.5ml、皮下に付与し、以後は、さらに6日間、1日に1回ずつ0.2ml、皮下に付与した。

12日目と13日目には、皮膚にスプレーした。

尺度 0 - 3:0 = 炎症なし、3 = 非常に強い炎症あり

## 結果

日	治療	評価の変化	
0	0.5 ml		
1	am 2 2	変化なし	
	pm 0.2 ml	変化なし	
2	am 2 2	変化なし	
	pm 0.2 ml	変化なし	10
3	am 2 2	炎症の広がりがわずかに減少	
	pm 0.2 ml	変化なし	
4	am 2 2	わずかに改善	
	pm 0.2 ml	変化なし	
5	am 2 2	脚、中線および口において炎症がかなり減少	
	pm 0.2 ml	脚の先端部（臀部の脚末端）に顕著な改善。	
6	am 2 2	全体的に、炎症がよりよい。隔離された斑点の減少	20
	pm 0.2 ml	変化なし	
7	am 2 2	変化なし	
	pm 0.2 ml	斑点の消失	
8	am 2 2	変化なし	
	pm 2 2	変化なし	
9	am 2 2	炎症再発	30
	pm 2 2	炎症悪化	
10	am 2 2	上述と同様	
	pm 2 2	上述と同様	
11	am 2 2	炎症、さらに悪化。効果のあった領域で炎症	
	pm 2 2	上述と同様	
12	am 2 2	ひどい炎症	
	pm スプレー（皮膚）	上述と同様	40
13	am スプレー（皮膚）	脚の端部における、より明白な炎症の減少	
	pm		

## 試験終了

III. 被検体：去勢した雌イヌ（IIと同様の動物）

評価 左手足内側に炎症（強度1）。また、腹部中線状には、周囲が軽く炎症した2つの赤い斑点がある。

治療 水にペプチドT（HCl）が入ったものを皮膚にスプレーした。

## 結果

日	治療	評価の変化	
1	am 2 2		
	pm スプレー	上述と同様	
2	am スプレー	わずかに改善	
	pm スプレー	炎症のある斑点消失	
3	am 2 2	炎症なし	10
	pm 2 2	炎症なし	
4	am 2 2	炎症なし	
	pm 2 2	炎症なし	
5	am スプレー	中線炎症	
	pm 2 2	変化なし	
6	am スプレー	変化なし	20

これら当初の試験に続き、さらに試験を20日間行った。これらの動物全てにおいて、他の治療摂生で良い反応のなかったもの、および多数の動物で「不治」とみなされている皮膚症状に変化が見られた。

試験は、二重盲式のブラシーボ調節試験であり、化合物はブラシーボ治療と比較された。ブラシーボは、活性化化合物が入っていない以外は、治療物質と同様の調製物である。研究は、次のように行った：

1. 獣医による評価
2. 治療期間A:14日間
3. 獣医による評価
4. 洗浄期間として7日間、治療なし
5. 獣医による評価
6. 治療期間B:14日間
7. 獣医による評価
8. 7日間、治療なし
9. 獣医による評価

化合物が含有されるのが、治療AまたはBのどちらであるのかは、試験完了後まで、獣医または所有者のいずれも知らなかった。

この試験において、ブラシーボで改善のあったケースは1つで、ペプチドTで、1つのパラメータにおいて穏やかな改善のあったケースは5つであり、ペプチドTで治療された2匹のイヌにおいて、通常の紅斑で顕著な効果があった。これら2匹のイヌには、アトピー性皮膚炎が発見されていた。10匹のイヌには何の変化もなかった。

当業者であれば、広く記載した本発明の範囲または意図から逸脱することなく、特定の実施例において示した発明に対して多くの変形および/または変更を行うことが可能であることは理解するであろう。よって、本実施例は、全ての点において、例証するものであって、限定するものではない。

10

20

30

40

---

フロントページの続き

審査官 内田 俊生

- (56)参考文献 特表平3 - 502928 (JP, A)  
国際公開第92 / 19257 (WO, A1)  
国際公開第93 / 20102 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61K 38/00 - 38/58  
CAplus(STN)  
MEDLINE(STN)  
EMBASE(STN)  
BIOSIS(STN)  
REGISTRY(STN)