

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-514963

(P2009-514963A)

(43) 公表日 平成21年4月9日(2009.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	4 C 0 5 7
C 0 7 H 17/08 (2006.01)	C 0 7 H 17/08	B 4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2008-540128 (P2008-540128)	(71) 出願人	507353854 ドウ ファーマシューティカル サイエンス シーズ アメリカ合衆国、94954-6542 カリフォルニア州、ペタルマ、1330 エー レッドウッド ウェイ
(86) (22) 出願日	平成18年11月8日 (2006.11.8)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(85) 翻訳文提出日	平成20年7月8日 (2008.7.8)	(74) 代理人	100099656 弁理士 山口 康明
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/043339	(72) 発明者	ムラズージャーナーハード、セレナ アメリカ合衆国、94947 カリフォル ニア州、ノバト、3 ペッパー クリーク ウェイ
(87) 国際公開番号	W02007/086978		
(87) 国際公開日	平成19年8月2日 (2007.8.2)		
(31) 優先権主張番号	60/734,843		
(32) 優先日	平成17年11月9日 (2005.11.9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肉芽腫性酒さの治療ためのアジスロマイシン

(57) 【要約】

【解決手段】 少なくとも2週間にわたるアジスロマイシンの全身投与は、肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善するのに効果的であり、肉芽腫性酒さは、多くの場合、肉芽腫性酒さ以外の形態の酒さに対して効果的な治療計画に好ましく反応しない異型の形態の酒さである。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善する方法であって、
肉芽腫性酒さに罹患した個人に、その個人の肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善するの
に効果的な投与量且つ期間で、アジスロマイシンを全身投与する工程
を有する方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、
前記アジスロマイシンは、少なくとも 2 週間にわたって毎日投与されるものである。

【請求項 3】

請求項 1 記載の方法において、
前記アジスロマイシンは、少なくとも 2 週間にわたって、毎日又は一日おきに投与され
るものである。

【請求項 4】

請求項 1 記載の方法において、
アジスロマイシンの投与量は、100 ~ 1000 mg / 日である。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法において、
前記アジスロマイシンは、経口投与されるものである。

【請求項 6】

請求項 1 記載の方法において、
前記アジスロマイシンは、肉芽腫性酒さ以外の形態の酒さを治療するのに効果的である
と知られている 1 若しくはそれ以上の局所用薬剤の投与と組み合わせて投与されるもので
ある。

【請求項 7】

請求項 6 記載の方法において、
前記局所用薬剤は、ホルモン、レチノイド、アゼライン酸 (azaleic acid)、5 % 硫黄を有する 10 % スルファセタミドナトリウム、及びメトロニダゾールからなる群から選択されるものである。

【請求項 8】

請求項 1 記載の方法において、
前記アジスロマイシンは、肉芽腫性酒さの治療において、単独療法として投与されるも
のである。

【請求項 9】

請求項 1 記載の方法において、
アジスロマイシンによる治療は、アジスロマイシン以外の 1 若しくはそれ以上の薬剤の
投与による肉芽腫性酒さの治療が不成功に終わった後に開始されるものである。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患の薬理療法の分野に関する。特に、本発明は、肉芽腫性酒さの薬理療法
の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

酒さ (Rosacea) (酒土性座瘡 (acne rosacea) とも呼ばれる) は、
顔の皮膚の慢性皮膚炎である。これは、持続性の紅斑、そして多くの場合、浮腫、丘疹、
及び小膿疱の急性発症を伴う毛細血管拡張症を生じさせることを特徴とする。酒さは、
米国の約 1, 400 万の人々に影響を及ぼすと言われており、感受性の強い個人において、
日光暴露、高温環境、アルコール及び様々な他の食品、並びに収斂剤の皮膚への塗布、
を含む多くの要因によって、誘発若しくは悪化するものである。

10

20

30

40

50

【0003】

酒さの治療には、誘発要因または増悪要因の回避、並びに局所用薬剤及び内部薬剤の適用が含まれる。種々の薬剤が、多くの場合組み合わせて、酒さの治療に使用される。過酸化ベンゾイル等の座瘡生成物、タクロリムス等の免疫抑制薬、及びイソトレチノイン等のレチノイドが、酒さの治療に有効であることが示されている。酒さの治療に効果的であることを示した局所用抗生薬剤は、メトロニダゾール（即ち、METROGEL（登録商標）（Galderma Laboratories、米国テキサス州Fort Worth））である。酒さを治療するために用いる全身性抗生物質として、クリンダマイシン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、クラリスロマイシン、及びアジスロマイシンが挙げられる。アジスロマイシンは、250mg/日の濃度で約5日の期間にわたって、多くの場合、1日目に500mgの負荷用量で、酒さの治療のために投与される。

10

【0004】

肉芽腫性酒さは異型の酒さであり、顔及び口周囲の顔面野の中央及び側面に離散的な丘疹が現れる。組織学的に、肉芽腫性酒さの丘疹（一般的に堅く、黄褐色から赤に色が変化する）は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫である。これらの肉芽腫は、他の形態の酒さには見られない。肉芽腫が存在するため、肉芽腫性酒さが本当に酒さの異型であるのか、又はそれは別個の疾病若しくは皮膚の他の肉芽腫性疾患の異型であるのか、に関して一部の疑問があった。例えば、Kaur, et al, "Granulomatous Rosacea: Is it a variant of lupus miliaris disseminatus faciei?", Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 69(7): 58-60 (2003)を参照。

20

【0005】

肉芽腫性酒さは、治療するのが困難な疾患であることが判明している。酒さの他の様々なサブタイプに効果的であるほとんどの治療は、肉芽腫性酒さの治療には効果がない。肉芽腫性酒さに有効な治療がかなり必要とされている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

意外にも、アジスロマイシンを数週間以上にわたり全身投与すると、肉芽腫性酒さの徴候及び症状を治療することに効果的であるということが発見された。

30

【0007】

本発明は、個人における肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善するのに十分な投与量且つ期間で、その個人にアジスロマイシンを全身投与することによって、このような徴候及び症状を患っている個人における肉芽腫性酒さの徴候及び症状を治療する方法である。

【0008】

本発明の方法に使用するアジスロマイシンは、アジスロマイシンの任意の形態であってもよい。このような形態には、非結晶及び結晶アジスロマイシンが含まれる。アジスロマイシンの結晶形には、二水和物形及び一水和物形が含まれる。

40

【0009】

肉芽腫性酒さの治療のためのアジスロマイシンは全身投与される。このような全身投与には、経腸経路及び非経口経路の両者の投与が含まれる。本発明の方法に適した全身投与の例には、注射（例えば静脈内、筋肉内、及び皮下）、並びに即効型及び持続性放出の錠剤及びカプセルを含む錠剤又はカプセルの嚥下等の経口投与が含まれる。

【0010】

本発明の方法に従って使用されるアジスロマイシンの投与量は、肉芽腫性酒さの疾患を患っている人の肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善するのに効果的な投与量である。一般的に、1日量として100～1000mgのアジスロマイシンが投与される。好ましくは、前記1日量は、150mg～750mgである。最も好ましくは、例えば175～35

50

0 mg であり、1 日量として最高約 500 mg である。

【0011】

代わりの投薬療法は1日おきの投与療法であり、隔日で250 mg ~ 1000 mg、好ましくは隔日で250 mg ~ 750 mg、また最も好ましくは基準として隔日で約500 mg を患者が摂取する。必要に応じて、前記1日おきの投与療法は、アジスロマイシンの毎日の投薬の最初の期間後に利用され得る。

【0012】

週一回の投与を含む他の投薬療法もまた本発明の下において可能であり、週一回の投与では、上述の毎日の投薬の下で投与される一週間での総量に等しい一週間の総投与量が提供される。例えば、アジスロマイシンの一般的な週間投与量は、一週間の投与量として700 mg ~ 7000 mg が投与され得る。投薬計画についてのさらなる変形例もまた可能であり、例えば、1週間に2回又は3回投与することによって同じ一週間量のアジスロマイシンが提供される。

10

【0013】

他の投薬計画はサイクル療法である。サイクル療法とは、例えば1週間の投与期間の後に、一般的には当該投与期間と同じだけの、例えば1週間の休息期間（アジスロマイシンを投与しない期間）を設けることを意味する。その後、投薬及び休息のサイクルは繰り返される。従って、投与期間/休息期間のサイクルに関しては、全体の治療期間がわずか2サイクルとなるか又は13サイクルまでも及ぶ可能性があり、或いは必要に応じてさらに多くのサイクルとなる可能性もある。別の好ましい治療サイクルでは、1ヶ月の各週内で例えば上述のいずれかの投薬計画の治療を行い、更に1ヶ月の休息期間をとるサイクルがある。

20

【0014】

肉芽腫性酒さの徴候及び症状を改善するアジスロマイシンによる治療期間は、個人の疾患の重症度、並びにアジスロマイシン療法への個人の反応に従って変化する。好ましくは、アジスロマイシンは、少なくとも2週間、好ましくは4週間以上、また、より好ましくは少なくとも2ヵ月間投与される。通常、治療は、臨床的に顕著なクリアランスが観察されるまで継続されなければならない。本発明に従うアジスロマイシンによる治療は、6ヵ月間、又は更に長く持続させることができる。

【0015】

さらに、個人の肉芽腫性酒さが上述のようなアジスロマイシンによる最初の治療の後に悪化した場合には、疾患を制御下に戻すために、本発明に従って更なる治療方針が用いられる可能性がある。

30

【0016】

アジスロマイシンは、必要に応じて、他の補助薬剤及び治療方法との組み合わせで、肉芽腫性酒さの徴候及び症状を患う個人に投与され得る。このような補助薬剤の例として、エストロゲンのような性ホルモン等のホルモン、イソトレチノイン等のレチノイド、及びアザレイック酸 (azaleic acid) (FINACEA (登録商標)、Intendis、ニュージャージー州 Montville)、5% 硫黄を有する10% ナトリウムスルファセタミド (ROSAC (登録商標) Cream with Sunscreens、Stiefel Laboratories、フロリダ州 Coral Gables)、及び/若しくはメトロニダゾール (METROGEL (登録商標)、Galderma Laboratories、テキサス州 Fort Worth) 等の他の局所用薬剤が挙げられる。肉芽腫性酒さ以外の形態の酒さの治療に効果的なことが知られている局所用薬剤及び/若しくは全身性薬剤は、アジスロマイシンとの組み合わせで投与され得る。

40

【0017】

本発明の方法は、他の治療法では有利に反応しなかった、又は望んでいるよりも有利に反応しなかった肉芽腫性酒さを治療する症例に特に良く適している。このよううまくいった治療法には、塩酸ナフチフィン (NAFTIN (登録商標)、Merz、Phar

50

m a c e u t i c a l s、ノースカロライナ州 Greensboro) 等の抗真菌薬を含む、アジスロマイシン以外の抗生物質による治療、及び2週間に満たないアジスロマイシンによる治療が含まれる。

【0018】

本発明の方法は、以下の限定されない実施例において更に説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

【実施例1】

【0020】

34歳のヒスパニック系女性患者は、重度の炎症性びまん性顔面肉芽腫性酒さを呈した。この症状は6年間続いていた。抗生ドキシサイクリンによる以前の治療では改善しなかった。

10

【0021】

彼女は、1日量500mgの経口アジスロマイシンと、発情ホルモン、norgestimate / エチニルエストラジオール (ORTHO TRI - CYCLEN (登録商標)、Ortho - McNeil Pharmaceutical、ニュージャージー州 Raritan) とで治療を始めた。その患者は微小残存顔面紅斑が大幅に改善し、アジスロマイシン療法の開始から9週間後に、残存炎症性病変の提示はなくなった。この時点で、アジスロマイシンの投与量を1日おきに500mgの量に減少させ、局所用アゼライン酸 (azaleic acid) を毎日適用した。2ヵ月後の追跡検査においてこの患者はきれいなままであった。さらに6~8週間が予想される追跡調査によって治療が続けられた。

20

【実施例2】

【0022】

70歳の白色人種の男性患者は、「顔面皮疹」の病状を呈した。身体検査において、患者は、鼻、頬、額、及び胴体に大きな丘疹を伴う頬の紅斑を有していた。眼瞼炎も報告された。彼は、経口セファレキシンで治療を開始した。1ヵ月後、その患者には、悪化した膿疱、及び顔面の両側に圧痛結節の悪化が見られた。右顎から生検を入手し、病理は「化膿性及び肉芽腫性毛包炎」と明らかにされた。ジクロキシリン (dicloxicillin) による治療を始めた。6週間後、追跡調査において、この患者は持続的に重症からより悪化した症状がみられ、ナフチフィンクリームを加えた。

30

【0023】

翌日、前記患者は異なる皮膚科医に肉芽腫性酒さと診断された。5%硫黄を有する10%スルファセタミドナトリウム及びメトロニダゾールクリームを毎日局所適用すると共に、1日あたり投薬量500mgのアジスロマイシンの経口投与を開始した。アジスロマイシン療法の開始から6週間後にその患者を再び診断し、その際、その患者には最小限の認知可能な残存紅斑および丘疹形成が見られた。アジスロマイシンを1日おきの500mgに減少したことを除いて、治療を続けた。その患者を2ヵ月後に再び診断したところ、残存酒さの形跡はなかった。アジスロマイシンを中断した。

【実施例3】

【0024】

59歳の女性は顔面皮疹を呈した。検査において、紅斑及び一部の膿疱、並びに彼女の額、毛髪の生え際、眼窩下領域、及び鼻におよぶ丘疹がみられた。肉芽腫性酒さの臨床診断がなされた。メトロニダゾールゲル、Elidel (登録商標) (pimecrolimus、Novartis Pharmaceuticals Corp.、ニューヨーク州 New York)、2.4%ヒドロコルチゾン、及びデソニドクリーム (desonide cream) を含む様々な局所用薬剤によって治療を始めた。これらの局所治療を数ヶ月の治療単位において行ったが効果はなかった。その後、1日に2回の500mgの経口テトラサイクリンを試したが、この治療に患者の症状は効き目を示さなかった。

40

【0025】

50

これらのうまくいかない治療の後に、その患者に生検を行い、その生検で肉芽腫性酒さの診断を確認した。次に試した治療は、1日2回の100mgの経口ドキシサイクリンであった。この治療も不成功に終わった。Klaron（登録商標）Lotion（10%ナトリウムスルファセタミド、Dermik Laboratories、ペンシルベニア州Berwyn）でも、患者の症状は改善しなかった。その後、その患者に、初期投与量20mg/日のAccutane（登録商標）（Hoffman-La Roche Inc.、ニュージャージー州Nutley）での治療を開始し、続いて40mg/日、その後60mg/日まで増加させた。Accutane（登録商標）のより高い投与量でさえも、患者の状態は改善しなかった。

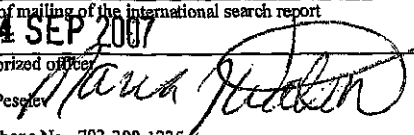
【0026】

続いて、単独療法としてアジスロマイシンによる治療を開始し、3週間毎日250mgの投与量で経口投与した。患者の症状は著しく改善し、アジスロマイシン療法の停止後に彼女の肉芽腫性酒さの再発はなく、彼女の顔面は明瞭になった。

【0027】

本願明細書において記載されている本発明の更なる変形例、用途、及び適用は、当業者にとって明らかである。このような変形例については、上述の請求項に含まれることが意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/43339	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/70(2006.01) USPC: 514/29 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/29 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Y	US 2002/0183399 A1 (KANG et al) 05 December 05, 2002, page 1, paragraph [0009] and page 7, paragraph [0035].	1-9	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"Y"	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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"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)	"V"	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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 August 2007 (14.08.2007)		Date of mailing of the international search report 24 SEP 2007	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  Elli Pesce Telephone No. 703-308-1235	

フロントページの続き

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

(72)発明者 シュガーマン、ジェフリー

アメリカ合衆国、95404 カリフォルニア州、サンタ ロサ、4560 アッパー リッジ
ロード

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC01 CC03 DD01 KK12

4C086 AA01 AA02 EA13 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA89