

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3701111号

(P3701111)

(45) 発行日 平成17年9月28日(2005.9.28)

(24) 登録日 平成17年7月22日(2005.7.22)

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

F 1

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/04

// C 0 7 H 17/08

C 0 7 H 17/08

B

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-317806  
 (22) 出願日 平成9年11月19日(1997.11.19)  
 (65) 公開番号 特開平11-147827  
 (43) 公開日 平成11年6月2日(1999.6.2)  
 審査請求日 平成13年4月23日(2001.4.23)

(73) 特許権者 000000217  
 エーザイ株式会社  
 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 (72) 発明者 玉置 邦彦  
 埼玉県新座市新座 2-18-18-40  
 1

審査官 中木 亜希

(56) 参考文献 Biol.Pharm.Bull., 1996年, Vol.19  
 , No.2, p.224-227

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗そう痒剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシンまたはそれらのエステル誘導体から選ばれた1以上を有効成分とする抗そう痒剤。

【請求項2】

ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシンまたはそれらのエステル誘導体から選ばれた1以上を有効成分とする、抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤無効例に対する抗そう痒剤。

【請求項3】

そう痒が、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、アトピー性皮膚炎または痒疹に伴うそう痒である請求項1または2記載の抗そう痒剤。

【請求項4】

ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシンまたはそれらのエステル誘導体から選ばれた1以上を含有する止痒目的の医薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、かゆみ全般、アレルギーや感染症に基づくかゆみ、特に抗ヒスタミン剤無効例に対しても優れた止痒作用を有する、新規な抗そう痒剤に関する。

【0002】

## 【発明の背景】

そう痒は生理的そう痒と病的そう痒に分類される。生理的そう痒は物理的刺激や山芋等への接触に伴う一時的なものであり、大半は治療を要さない。一方種々の疾患、例えばアレルギー、皮膚疾患、原発性胆管性肝硬変、慢性腎不全等の疾患に起因する病的そう痒は、長期持続あるいは反復発現するため、治療が必要である。

病的そう痒の治療は薬物治療が中心であり、原因疾患の治療が原則であるが、そう痒は我慢しがたい自覚症状であり、また搔くことによりさらに症状が悪化するので、そう痒を速やかに解消させる対症療法も必須である。

## 【0003】

## 【従来技術】

従来は、副腎皮質ホルモン(ステロイド剤)、抗ヒスタミン剤等が抗そう痒剤として、臨床で多用されてきた。

また新たな試みとして、特開平193,286~193,290号あるいは特開平193,293号には、新規なマクロライド誘導体を有効成分とする皮膚病、特にざ瘡の治療薬も開示されている。

## 【0004】

## 【本発明が解決しようとする問題点】

しかしながら、そう痒の発現機序に関しては未解明な部分も多く、ヒスタミン、セロトニンやブラディキニン等の起因为物質(化学伝達物質、メディエーター)が関与しているケースが多いと考えられているものの、抗ヒスタミン剤やステロイド剤が無効な症例も多く、有効性の高い抗そう痒剤はまだ開発されていないのが現状である。

## 【0005】

しかし、副腎皮質ホルモンは長期投与ができない問題点に加え、皮膚萎縮・ステロイド潮紅などの局所的副作用が発現しやすい問題点もあった。また抗ヒスタミン剤は眠気を発現しやすく、服用中は自動車や機械の運転を避けねばならない問題点もあった。

さらに、特開平193,286~193,290号あるいは特開平193,293号に開示された新規マクロライド誘導体に関しては、薬理効果を示す実験結果が全く記載されておらず、真の有効性は定かではなかった。

このような背景から、より有効性が高く、かつ安全性が高く、臨床における有用性の高い抗そう痒剤が求められていた。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、上記問題点の解決を目指し、かつ有効性・安全性が高い抗そう痒剤を開発すべく、長年にわたり鋭意研究を重ねてきた。その結果意外にも、感染症治療に用いられているマクロライド系抗生物質、中でも特にロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシンまたはそれらのエステル誘導体が、所期の目的を達することを見い出し本発明を完成するに至った。特に本発明は、後述のように臨床において高い有効性と安全性が確認されており、本発明の価値は極めて高い。

## 【0007】

ここで、本発明にかかるマクロライド系抗生物質とは、分子内にアミノ糖と巨大ラクトン構造を有する抗生物質群であれば限定されないが、より具体的には、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、オレアンドマイシンまたはそれらのエステル誘導体等を挙げることができ、それぞれ下記の化学名および化学式で表される化合物である。

(1) ロキシスロマイシン(Roxithromycin): Erythromycin 9-{0-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxime [CAS登録番号; 80214-83-1]

(2) クラリスロマイシン(Clarithromycin): 6-O-Methylerythromycin [CAS登録番号; 81103-11-9]

(3) エリスロマイシン(Erythromycin): [CAS登録番号; 114-07-8]

(4) オレアンドマイシン(Oleandomycin): [CAS登録番号; 3922-90-5]

なおマクロライド系抗生物質には、リン酸やカルボン酸等のエステル誘導体もあるが、本

10

20

30

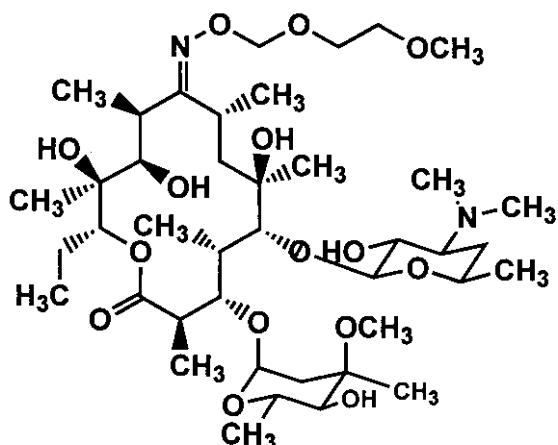
40

50

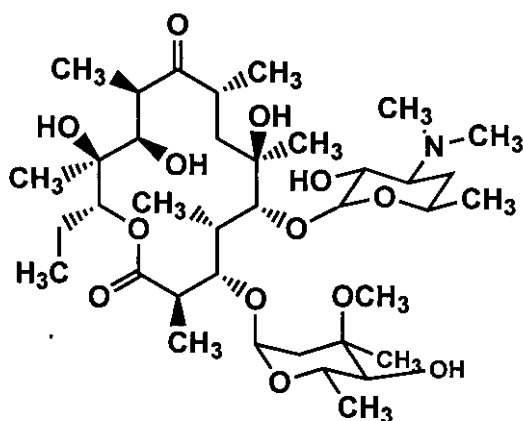
発明の対象化合物にはこれらの誘導体も含まれる。

【0008】

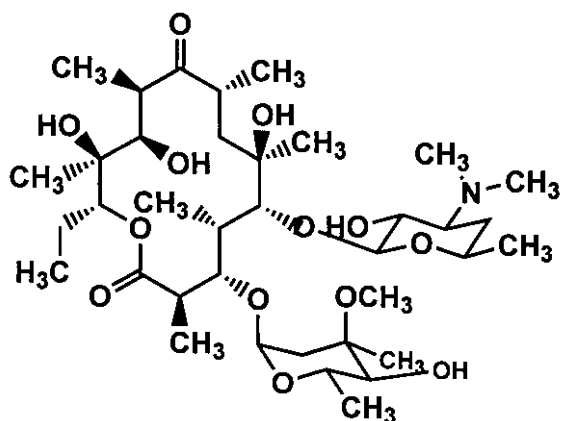
【化1】



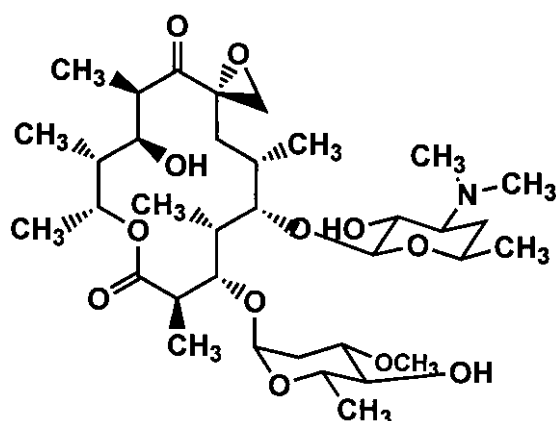
Roxithromycin



Clarithromycin



Erythromycin



Oleandomycin

【0009】

またマクロライド系抗生物質は、医薬用原薬として入手可能であり、さらにロキシスロマイシンはUS-4,349,545号公報に、クラリスロマイシンはUS-4,331,803号公報に、エリスロマイシンはJ. Am. Chem. Soc., 103, 3215 (1981). に、オレアンドマイシンはUS-2,757,123号公報に、それぞれ記載された方法により製造することもできる。

【0010】

次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤等の外用剤、坐剤および注射用製剤等が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0011】

すなわち経口製剤を製造するには、本発明化合物と賦形剤、さらに必要に応じて酸化防止剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

10

20

30

40

50

## 【0012】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

10

## 【0013】

また注射用製剤を製造する際には、本発明化合物にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、酸化防止剤などを加えて、常法により製剤化する。

## 【0014】

外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

20

## 【0015】

使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、酸化防止剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

30

## 【0016】

本発明におけるマクロライド系抗生物質の投与量は症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また投与経路などによっても異なるが、例えばロキシスロマイシンまたはクラリスロマイシンの臨床投与量は、通常1日あたり1mg~2000mgであり、好ましくは10mg~1000mgであり、さらに好ましくは100mg~500mgであり、これを経口、静脈内、筋肉内、経直腸または経皮投与する。

## 【0017】

## 【発明の効果】

次に本発明化合物の抗そう痒剤としての有用性を示すため、以下に効果例として臨床試験例および毒性試験例を掲げるが、本発明化合物の用途がこれらに限定されないことは言うまでもない。

40

## 【0018】

**症例1** 40才 女性。そう痒を伴う尋常性乾癬

初診 昭和57年1月28日 以来外来でプロピオン酸クロベタゾール(Clobetasol propionate)軟膏、ジフルブレドナート(Difluprednate)軟膏などのステロイド外用剤とフマル酸ケトチフェン(Ketotifen fumarate)など抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤の内服を続けていた。

平成8年10月24日 皮疹の増悪とそう痒の増強があったためプロピオン酸クロベタゾール軟膏とタカルシトール(Tacalcitol)軟膏の外用に加えてロキシスロマイシン(150mg)2錠/日内服を開始した。

50

10月31日 発赤やや減少したが、皮疹の拡がりは著変なし。しかしそう痒はほとんど消失した。その後、同様処方経過観察したところ12月9日には皮疹・そう痒ともほぼ消失した。

その後、ロキシスロマイシン内服中止ないしフマル酸ケトチフェンなど抗ヒスタミン剤への変更によって皮疹・そう痒の増悪を見たが、ロキシスロマイシン内服再開で軽快することを確認した。その後ロキシスロマイシン(150mg)1錠/日内服およびプロピオン酸クロベタゾール軟膏外用で長期軽快の状態を保持された。

外用剤使用量は、ロキシスロマイシンとの併用開始前の1/2以下になった。

【0019】

症例2 67才 女性。そう痒を伴う尋常性乾癬

初診 昭和53年10月2日 以来難治性の尋常性乾癬として外来にてステロイド軟膏と抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤内服を主とした治療を続けていた。

平成8年12月5日 それまでの外用剤(ジフルプレドナート軟膏)に加えてロキシスロマイシン(150mg)2錠/日内服開始。そう痒は徐々に減少し内服開始後4週目でほぼ消失した。その後そう痒はロキシスロマイシン2錠/日内服継続中は出現しなかった。しかし、皮疹は改善傾向見られないため約1週間入院しプロピオン酸クロベタゾール軟膏外用に変更しほぼ消失した。その後、クラリスロマイシン内服・プロピオン酸クロベタゾール外用で一時増悪、クラリスロマイシンをロキシスロマイシンに変更して軽快することを繰り返したが、ロキシスロマイシン内服・プロピオン酸クロベタゾール外用で軽快した。

【0020】

さらに他症例に対し、マクロライド系抗生物質によるそう痒に対する効果を検討した。その結果を以下に示す。

【0021】

【表1】

対象疾患	年齢	性別	内服薬(1日量)	有効性	前治療薬
掌蹠膿疱症	52	女	ロキシスロマイシン(300mg)	有効	なし
AD	25	女	クラリスロマイシン(200mg)	極めて有効	塩酸7セ'ラスチン
AD	10	男	クラリスロマイシン(3g~1g)	極めて有効	マレイン酸クロルフェニラミン
AD	17	女	クラリスロマイシン(100mg)	極めて有効	なし
AD	21	男	クラリスロマイシン(200mg)	極めて有効	なし
慢性痒疹	50	女	クラリスロマイシン(200mg) ↓ ロキシスロマイシン(300mg)	やや有効 有効	塩酸エ'ナスチン
結節性痒疹	66	男	ロキシスロマイシン(300mg) +トシル酸ス'ラタスト(200mg)	有効	アステミゾ'ール +ハ'モ酸ヒト'ロキシ'ン

\*AD;アトピー性皮膚炎

【0022】

上記結果から、本発明化合物の有する優れた抗そう痒作用が明らかである。

続いて、本発明化合物の安全性を示すため、ロキシスロマイシンの急性毒性試験結果[LD<sub>50</sub>(mg/Kg)]を以下に掲げる。

【0023】

---

動物	マウス		ラット		ビーグル	
性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	665	843	1,059	1,712	>2,000	>2,000

---

上記毒性試験結果から本発明化合物の優れた安全性が明らかである。

---

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C07H 17/00-17/08

A61K 31/7048

CA(STN)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)

BIOSIS(STN)

JICSTファイル(JOIS)