

(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2011-513304
(P2011-513304A)

(43) 公表日 平成23年4月28日(2011.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/505 (2006.01)	A 61 K 31/505	4 C 076
A61K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32	4 C 086
A61K 47/10 (2006.01)	A 61 K 47/10	
A61K 47/14 (2006.01)	A 61 K 47/14	
A61K 47/02 (2006.01)	A 61 K 47/02	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-548648 (P2010-548648)	(71) 出願人	591018268 アーラガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252 5番
(86) (22) 出願日	平成20年2月27日 (2008. 2. 27)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(85) 翻訳文提出日	平成22年10月19日 (2010.10.19)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 車二
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/002549	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開番号	W02009/108147	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 國際公開日	平成21年9月3日 (2009. 9. 3)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】酒さを処置するためのダブソン

(57) 【要約】

本発明の方法は、ダブソンの局所外用製剤を用いる酒さの処置を提供する。本発明の方法は、局所外用ダブソンを他の活性剤（メトロニダゾールを含む）と組み合わせた酒さの処置をも提供する。本発明の方法では、ダブソンの経口投与に伴う溶血および溶血性貧血を含む血液学的副作用が回避される。

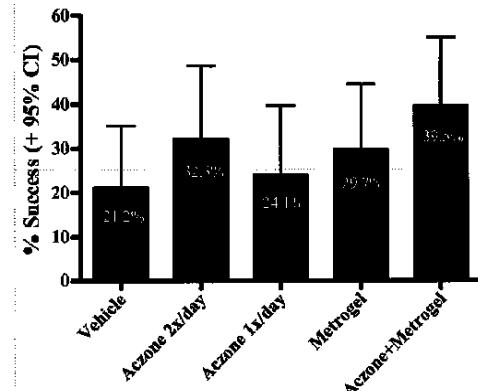


FIG. 11

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

酒さを処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 2】

酒さが丘疹膿疱性酒さである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

丘疹膿疱性酒さが、軽度ないし重度の丘疹膿疱性酒さである、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

患者が処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項2に記載の方法。 10

【請求項 5】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項2に記載の方法。

【請求項 6】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項2に記載の方法。

【請求項 7】

患者が20個以上の炎症性病変部を持つ、請求項2に記載の方法。

【請求項 8】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項7に記載の方法。 20

【請求項 9】

医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

酒さが眼性酒さである、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

医薬組成物が半固体水性ゲルである、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

医薬組成物が、クリーム、ローション、懸濁剤、軟膏またはスプレーである、請求項1に記載の方法。 30

【請求項 13】

医薬組成物が、増粘剤、高沸点ノニオン性有機溶媒、保存剤、または塩基剤をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

ダブソンが医薬組成物の約0.5%～10%を構成する、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

ダブソンが、微粒子状態と溶解状態の両方で存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

微粒子状ダブソンが結晶性沈殿物である、請求項15に記載の方法。 40

【請求項 17】

微粒子状ダブソンが非晶質沈殿物である、請求項15に記載の方法。

【請求項 18】

医薬組成物が、酸化防止剤、芳香剤、着色剤、日焼け止め剤、またはそれらの組合せをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

50

メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物を投与することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

メトロニダゾールが、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物中に含まれる、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

メトロニダゾールが、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物とは別個に投与される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項24】

酒さを処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含み、ダブソンの血漿中レベルを約100ng/mL未満に留める方法。

【請求項25】

酒さが眼性酒さである、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

酒さが丘疹膿疱性酒さである、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

丘疹膿疱性酒さが、軽度ないし重度の丘疹膿疱性酒さである、請求項26に記載の方法。

20

【請求項28】

酒さが、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

患者が20個以上の炎症性病変部を持つ、請求項26に記載の方法。

【請求項30】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項30に記載の方法。

30

【請求項32】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項26に記載の方法。

【請求項33】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項26に記載の方法。

【請求項34】

医薬組成物が半固体水性ゲルである、請求項24に記載の方法。

【請求項35】

医薬組成物が、クリーム、ローション、懸濁剤、軟膏またはスプレーである、請求項24に記載の方法。

40

【請求項36】

医薬組成物が、増粘剤、高沸点ノニオン性有機溶媒、保存剤、または塩基剤をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項37】

ダブソンが医薬組成物の約0.5%～10%を構成する、請求項24に記載の方法。

【請求項38】

ダブソンが、微粒子状態および溶解状態で存在する、請求項24に記載の方法。

【請求項39】

微粒子状ダブソンが結晶性沈殿物である、請求項38に記載の方法。

50

【請求項 4 0】

微粒子状ダブソンが非晶質沈殿物である、請求項38に記載の方法。

【請求項 4 1】

医薬組成物が、酸化防止剤、芳香剤、着色剤、日焼け止め剤からなる群より選択される添加剤をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項 4 2】

医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項24に記載の方法。

【請求項 4 3】

メトロニダゾールを含む組成物を投与することをさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項 4 4】

メトロニダゾールが、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物中に含まれる、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

メトロニダゾールが、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物とは別個に投与される、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 6】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項 4 7】

丘疹膿疱性酒さを処置するための方法であって、少なくとも10個の酒さ病変部を持つ患者に、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 4 8】

メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物を患者に投与することをさらに含む、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

ダブソンと医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与され、メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与される、請求項48に記載の方法。

【請求項 5 0】

丘疹膿疱性酒さを処置するための方法であって、少なくとも20個の酒さ病変部を持つ患者に、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 5 1】

メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物を患者に投与することをさらに含む、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

ダブソンと医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与され、メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与される、請求項51に記載の方法。

【請求項 5 3】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 4】

医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 6】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項50に記載の

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 5 7】

酒さを処置するための方法であって、半固体ゲル組成物を局所外用することを含み、半固体ゲル組成物が、

半固体水性ゲルと、

該半固体水性ゲル中で部分的に微粒子の形態でありかつ部分的に溶解したダブソンとを含む方法。

【請求項 5 8】

酒さが、軽度ないし重度の丘疹膿疱性酒さである、請求項57に記載の方法。

【請求項 5 9】

酒さが20個以上の丘疹膿疱性病変部を含む、請求項57に記載の方法。

10

【請求項 6 0】

半固体ゲル組成物が1日2回投与される、請求項59に記載の方法。

【請求項 6 1】

半固体ゲル組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項60に記載の方法。

【請求項 6 2】

酒さが、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項57に記載の方法。

【請求項 6 3】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項59に記載の方法。

20

【請求項 6 4】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項59に記載の方法。

【請求項 6 5】

酒さを処置するための方法であって、溶解したダブソンと微粒子状ダブソンとを含むゲル組成物を局所外用することを含み、

溶解したダブソンは、表皮の角質層を通過して、毛包脂腺単位の下側3分の2に吸収され、

30

微粒子状ダブソンは、固体物としてはごくわずかにしか表皮の角質層を通過せず、主として毛包脂腺単位の上側3分の1に送達される方法。

【請求項 6 6】

酒さが丘疹膿疱性酒さである、請求項65に記載の方法。

【請求項 6 7】

丘疹膿疱性酒さが、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項66に記載の方法。

【請求項 6 8】

酒さが20個以上の丘疹膿疱性病変部を持つ、請求項66に記載の方法。

【請求項 6 9】

ゲル組成物が1日2回投与される、請求項68に記載の方法。

40

【請求項 7 0】

ゲル組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項69に記載の方法。

【請求項 7 1】

酒さが眼性酒さである、請求項65に記載の方法。

【請求項 7 2】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項66に記載の方法。

50

【請求項 7 3】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項66に記載の方法。

【請求項 7 4】

丘疹膿疱性酒さ病変部の数を低減するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソント医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 7 5】

患者が、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項74に記載の方法。

【請求項 7 6】

患者が、医薬組成物の投与前に少なくとも20個の丘疹膿疱性酒さ病変部を持つ、請求項74に記載の方法。

【請求項 7 7】

医薬組成物が1日2回投与される、請求項76に記載の方法。

【請求項 7 8】

医薬組成物が、約5%のダブソント、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項77に記載の方法。

【請求項 7 9】

メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物を患者に投与することをさらに含む、請求項74に記載の方法。

【請求項 8 0】

ダブソント医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与され、メトロニダゾールと医薬上許容される担体とを含む組成物が1日1回投与される、請求項79に記載の方法。

【請求項 8 1】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項74に記載の方法。

【請求項 8 2】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項74に記載の方法。

【請求項 8 3】

軽度ないし重度の丘疹膿疱性酒さを処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソント医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 8 4】

丘疹膿疱性酒さを処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソント医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で1日2回局所外用することを含む方法。

【請求項 8 5】

丘疹膿疱性酒さが20個以上の病変部を含む、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 6】

医薬組成物が、約5%のダブソント、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項85に記載の方法。

【請求項 8 7】

患者が、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 8】

処置が、少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 9】

処置が、丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす、請求項84に記載の方法。

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 9 0】

丘疹膿疱性酒さを処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソンを含む医薬組成物の有効量と、メトロニダゾールを含む医薬組成物の有効量とを、局所外用することを含む方法。

【請求項 9 1】

丘疹膿疱性酒さが20個以上の病変部を含む、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 2】

ダブソンを含む医薬組成物が、約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む、請求項91に記載の方法。

【請求項 9 3】

丘疹膿疱性酒さが、処置前に3以上の調査者包括的評価スコアを持つ、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 4】

ダブソンを含む医薬組成物が1日1回投与され、メトロニダゾールを含む医薬組成物が1日1回投与される、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 5】

処置が、少なくとも14個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 6】

処置が、丘疹膿疱性病変部の43%の平均低減をもたらす、請求項90に記載の方法。

【請求項 9 7】

眼疾患または眼障害を処置するための方法であって、その必要がある患者に、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を有効量で局所外用することを含む方法。

【請求項 9 8】

眼疾患または眼障害が眼性酒さである、請求項97に記載の方法。

【請求項 9 9】

眼疾患または眼障害が眼瘢痕性類天疱瘡である、請求項97に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

眼疾患または眼障害が、結膜炎、強膜炎、スイート症候群に続発する結節性強膜炎、血管炎、自己免疫性血管炎、イールズ病の網膜血管炎、ぶどう膜炎、肉芽腫性ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎、眼ハンセン病、クモ毒注入、ベーチェット病、線状IgA病、再発性多発性軟骨炎、辺縁角膜炎、結核、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫、ライター症候群、眼瞼の腫瘍、持久性隆起性紅斑、びらん性扁平苔癬、およびAIDSに関連するニューモシスチス・カリニ脈絡膜炎からなる群より選択される、請求項97に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

酒さは、およそ1400万人のアメリカ人を冒す皮膚科症候群である。これは、皮膚の潮紅、紅斑、炎症性の丘疹および膿疱、浮腫、毛細血管拡張、眼症状ならびに鼻瘤を特徴とする。今のところ、酒さの病因はわからず、明確に認知された治療法もない(Bikowski and Goldman, 2004; Stone and Chodosh, 2004)。

【0 0 0 2】

酒さには4つの亜型と1つの異型が定義されている。亜型は、丘疹膿疱性(papulopustular)酒さ、紅斑毛細血管拡張性(erythematotelangiectatic)酒さ、腫瘤性(phymatous)酒さ、および眼性(ocular)酒さであり、酒さ異型は肉芽腫性酒さである。患者によつては2つ以上の亜型の特徴を同時に持つこともあり、各亜型内で重症度の相違が見られる。

10

20

30

40

50

【0003】

酒さの処置は、この症候群の複雑さと酒さ罹患皮膚の敏感さゆえに、困難である。酒さの処置には、メトロニダゾール、アゼライン酸、スルファセタミドナトリウム/硫黄製剤、ならびにエリスロマイシン、クリンダマイシンおよびテトラサイクリンなどの抗生物質の局所外用を含むさまざまな治療法が用いられ、その成功率もさまざまである。経口テトラサイクリン類、メトロニダゾールおよびイソトレチノインによる全身的治療も、酒さの処置に用いられる (Buechner, 2005)。ダプソン抗生物質は、経口投与した場合、酒さ発赤、顔面潮紅、丘疹および膿疱を処置するのに有効であるが、その副作用プロファイルにより、リスク/ベネフィット比は、大半の酒さ患者にとって高くなりすぎる (Nase, 2005)。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

酒さ症状を処置するための安全で効果的な処置が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は酒さの処置に関する。本発明は、ダプソンと医薬上許容される担体との医薬組成物を患者に局所外用することによる、酒さを処置するための方法を包含する。好ましい実施形態では、酒さが丘疹膿疱性酒さである。別の実施形態では、酒さが眼性酒さである。本発明は眼障害の処置にも関する。本発明は、ダプソンと医薬上許容される担体との医薬組成物を局所外用することによる、眼疾患または眼障害を処置するための方法を包含する。

20

【0006】

いくつかの実施形態において、本局所外用組成物のダプソンは、担体に完全に溶解しているか、または部分的に溶解しかつ部分的に微粒子状であるか、あるいはエマルション、懸濁液もしくはコロイドとして存在することができる。完全に溶解した状態の場合、ダプソンは溶媒中に完全な溶液状態で存在し、固体のダプソンは存在しない。ダプソンが部分的に溶解しかつ部分的に微粒子状である場合、ダプソンの一部は溶液状態で存在し、ダプソンの一部は固体で存在する。ダプソンエマルションは、混和せず溶け合わない2つの物質を含み、一方の物質（分散相）が他方の物質（連続相）中に分散している。ダプソンはエマルションの分散相の一部であるか、エマルションの連続相の一部であることができる。ダプソン懸濁液は、ダプソンの固体粒子が液体全体に分散している、不均一な液体である。ダプソンコロイドは、分散ダプソン粒子が連続相全体に均等かつ安定に分布している、均一な混合物である。

30

【0007】

一定の実施形態では、医薬組成物が、ローション、ゲル、軟膏、クリーム、乳剤、懸濁剤、スプレー、またはクレンザーである。ある好ましい実施形態では、医薬組成物が半固体水性ゲルである。半固体水性ゲルは、増粘剤、水、溶媒、保存剤、微粒子状ダプソン、溶解したダプソン、および苛性物質を含む。ある好ましい実施形態では、苛性物質が塩基剤である。ある好ましい実施形態において、本組成物は、溶解したダプソン（表皮の角質層を通過することができ、毛包脂腺単位の下側3分の2に吸収される）と、微粒子状ダプソン（角質層内または角質層上に保持されて、リザーバーとして役立つか、または角質層上ゾーン（supracorneum zone）にダプソンを供給し、固体物としてはごくわずかしか表皮の角質層を通過しない）との間に、最適なバランスを示す。固体微粒子状ダプソンリザーバーは、体液にゆっくり溶解してから、角質層を通して送達される。好ましい実施形態では、ダプソンが医薬組成物の約0.5%～10%を構成する。微粒子状ダプソンは結晶性沈殿物であるか、非晶質沈殿物であることができる。酸化防止剤、芳香剤、着色剤、日焼け止め剤、またはそれらの組合せも、局所外用組成物中に存在しうる。好ましい実施形態では、ダプソン組成物が、約5%のダプソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化

40

50

ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む。

【0008】

本明細書に記載する方法には、ダブソン組成物を1日1回または2回適用することによる、丘疹膿疱性酒さの処置が含まれる。好ましい方法では、ダブソン組成物を1日2回適用する。本方法には、さらに、ダブソン医薬組成物を、単独で、または酒さのための他の医薬組成物（局所外用処置および全身的処置を含む）と組み合わせて、使用することが含まれる。これらの処置は同時にまたは逐次的に行われ、これには、経口メトロニダゾール、イソトレチノイン、ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン類、および局所外用メトロニダゾール、アゼライン酸、スルファセタミドナトリウム/硫黄製剤、ならびにエリスロマイシン、クリンダマイシンおよびテトラサイクリンなどの抗生物質が含まれる。いくつかの実施形態では、ダブソンと他の医薬とが同じ組成物中に存在する。別の実施形態では、ダブソンと他の医薬とが別々の組成物中に存在する。好ましい実施形態では、ダブソン医薬組成物がAMに局所外用され、別個のメトロニダゾール組成物がPMに局所外用されるか、またはその逆である。

10

【0009】

いくつかの実施形態では、患者が軽度～重度の丘疹膿疱性酒さを持つ。いくつかの実施形態では、患者が軽度～中等度の丘疹膿疱性酒さを持つ。別の実施形態では、患者が中等度～重度の丘疹膿疱性酒さを持つ。好ましい実施形態では、酒さが中等度～重度の丘疹膿疱性酒さである。いくつかの実施形態では、患者が、処置前に少なくとも10個の丘疹膿疱性病変部、好ましくは処置前に少なくとも20個の丘疹膿疱性病変部を持つ。ある好ましい実施形態では、ダブソン組成物を局所外用することによって、丘疹膿疱性酒さ病変部の数が低減される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する方法が約100ng/mL未満の血漿中ダブソンレベルをもたらす。

20

【0010】

いくつかの実施形態では、患者が処置前に3以上の調査者の包括的評価（Investigator's Global Assessment）スコアを持つ。いくつかの実施形態では、処置が少なくとも13個の丘疹膿疱性病変部の平均低減をもたらす。いくつかの実施形態では、処置が丘疹膿疱性病変部の少なくとも43%の平均低減をもたらす。

30

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】下顎ラインより上に10個以上の炎症性病変部（丘疹および/または膿疱）を持つ包括解析（intent to treat；ITT）集団における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化を示す図である。

【図2】10個以上の病変部を持つITT集団における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を示す図である（ITT）。

【図3】病変部が20個未満の被験者における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化を示す図である。

【図4】病変部が20個未満の被験者における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を示す図である。

40

【図5】病変部が20個以上の被験者サブグループにおける、病変部数のベースラインからの平均変化を示す図である。

【図6】病変部が20個以上の被験者における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を示す図である。

【図7】10個以上の炎症性病変部を持つ包括解析（ITT）集団における、試験過程にわたる調査者包括的評価（IGA）成功率を示す図である。

【図8】10個以上の炎症性病変部を持つ包括解析（ITT）集団における、12週時点での調査者包括的評価（IGA）成功率を示す図である。

【図9】炎症性病変部が20個未満の被験者における、試験過程にわたる調査者包括的評価（IGA）成功率を示す図である。

【図10】病変部が20個以上の被験者における、試験過程にわたる調査者包括的評価（IG

50

A) 成功率を示す図である。

【図11】病変部が20個以上の被験者サブグループにおける、12週時点での調査者包括的評価(IGA)成功率を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

本明細書にいう「有害事象」は、患者が処置(皮膚用組成物または賦形剤)を受けている間に、または処置が終了後、前もって指定された期間内に、試験に参加している患者に起こる、健康状態の何らかの有害な変化または「副作用」を意味する。

【0013】

本明細書で使用する用語「コロイド」は、2つの異なる相の均一な混合物を指す。分散相は、連続相全体に均等に分布した小さい粒子または小滴でできている。コロイドは安定な混合物であり、分散相が混合物から沈殿することは一般にない。

【0014】

本明細書にいう「ダブソン」は、化学式 $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ を持つ化学物質ダブソン、ならびにビス(4-アミノフェニル)スルホン、4',4'-ジアミノジフェニルスルホンおよびその水和物、4,4'-スルホニルビスベンゼンアミン、4,4'-スルホニルジアニリン、ジアフェニルスルホン、ダブソン類似体、およびダブソン関連化合物を指す。「ダブソン類似体」は、ダブソンと類似する化学構造を持ち、したがってダブソンと類似する治療的潜在能力を持つ化学物質、例えば置換ビス(4-アミノフェニル)-スルホンなどを指す。「ダブソン関連化合物」は、ダブソンと類似する治療的潜在能力を持つが、化学構造はそれほど密接な関係にない化学物質、例えば置換2,4-ジアミノ-5-ベンジルピリミジンなどを指す。

【0015】

本明細書で使用する用語「エマルション」は、混和せず溶け合わない2つの物質の混合物を表す。分散相は連続相中に分散される。例えば油と水は混合するとエマルションを形成するだろう。本明細書に記載する組成物において、油相は、限定するわけではないが、脂肪アルコール、酸またはエステル、例えばパルミチン酸セチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸グリセロール、鉛油、白色ワセリン、または他の油を、単独で、または組み合わせて、含みうる。速度論的安定性を増加させるために、界面活性剤をエマルション中に存在させてもよい。本明細書に記載する組成物に加えることができる適切な乳化剤には、ステアレス20、セテス20、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、ステアリン酸プロピレングリコール、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ポリソルベート60、またはそれらの組合せなどがあるが、これらに限るわけではない。

【0016】

本明細書にいう「ゲル」は、溶液よりも固形なコロイドを指す。ゲルは、コロイド液の凝固によって形成されるゼリー様物質である。多くのゲルは、纖維性マトリックスおよび液体で満たされた隙間を持つ。ゲルは単に粘性というよりも粘弾性であり、変形するこなく多少の機械適応力に抵抗することができる。

【0017】

本明細書で使用する用語「軽度酒さ」は、軽度紅斑と数個の小さな丘疹/膿疱とを含む丘疹膿疱性酒さを指す。

【0018】

本明細書で使用する用語「中等度酒さ」は、中等度紅斑と数個の小さなまたは大きな丘疹/膿疱および2つまでの結節を含む丘疹膿疱性酒さを指す。

【0019】

本明細書で使用する用語「重度酒さ」は、重度紅斑と数多くの小さなおよび/または大きな丘疹/膿疱、および数個までの結節を含む丘疹膿疱性酒さを指す。

【0020】

本明細書で使用する用語「微粒子」は、局所外用組成物に溶解されていない任意の固形

10

20

30

40

50

形状の活性剤（ダプソン）を指す。本明細書に記載する微粒子は、薄片または結晶の形態をとることができ、水および溶媒または混合溶媒系の添加によって生じるダプソンの沈殿物を包含する。本微粒子は結晶性沈殿物または非晶質沈殿物を含みうる。

【0021】

本明細書で使用する用語「軟膏」は、半固体の油を基剤とする局所外用製剤を意味する。軟膏の例には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、植物油または動物油（水素化または他の化学修飾を受けたもの）の、本質的に非水性の混合物が含まれる。軟膏は、活性剤が完全にまたは部分的に溶解しうる溶媒も含有しうる。

【0022】

本明細書にいう「医薬上許容される担体」は、患者に活性剤を送達するための、医薬上許容される溶媒、懸濁化剤または賦形剤を指す。医薬上許容される担体は、それに曝露される細胞または患者にとって、使用される投与量および濃度において、無毒性である。多くの場合、生理学的に許容される担体はpH緩衝水溶液である。医薬上許容される担体は、一般に、容易に入手することができる。適切な医薬担体は、この分野の標準的参考書である「Remington's Pharmaceutical Sciences」（Mack Publishing Company）に記載されている。医薬上許容される担体は、付着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、希釈剤、着色剤、流動促進剤、潤滑剤、および保存剤を含みうる。局所外用製剤用の適切な担体材料は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、水素化油、液状ワックス、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール類、ポリエチレングリコール類およびセルロース誘導体である。ある好ましい実施形態では、医薬上許容される担体が、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（DGME）とも呼ばれているエトキシジグリコールを含む。

10

20

30

40

【0023】

本明細書で使用する用語「懸濁液」は、全体に分散した固体粒子を含有する不均一な液体を指す。懸濁相または懸濁質は、ある程度微細化された状態で液体全体に分散されているが、コロイド系の安定性を獲得するほどには微細化されていない。懸濁相は結局は懸濁液から沈殿することになる。

【0024】

本明細書で使用する用語「局所外用」または「局所表面」は、処置される身体表面への直接的適用を伴う組成物の投与経路を指す。局所外用は、皮膚への適用であるか、または気道、泌尿生殖路および消化管などといった外部と連通するあらゆる身体通路を裏打ちし、粘液を分泌する細胞および付随する腺を持つ粘膜（mucous membrane）（mucosaともいう）への適用であることができる。局所外用は、鼻、口、眼、眼瞼内面などの粘膜への適用であるか、または無傷の皮膚もしくは損なわれた皮膚の表面への適用であることができる。局所外用の例には、擦り込み用のゲルもしくは他の半固体物、噴霧用の溶液、または適用器具によって適用するための液体（例えば点眼剤）の適用が含まれる。洗浄液、クレンザー、またはシャンプーによる洗い流し（rinse-off）適用も、局所外用の例である。本明細書に記載する組成物の適用にとりわけ適した身体領域には、酒さ症状が存在しうる部位、例えば顔面、頭皮、耳および首の皮膚、ならびに眼が含まれる。

【0025】

本明細書で使用する用語「処置する」または「処置」は、個々の酒さ病変部の数および/または重症度の低減、丘疹膿疱性病変部を含む酒さ症状の発生の防止、または酒さの外観の全体的改善を指す。処置の成功は、丘疹膿疱性炎症性病変部の生の数のベースラインからの減少、丘疹膿疱性炎症性病変部のベースラインからの減少率、または調査者包括的評価（Investigator's Global Assessment; IGA）スコアのベースラインからの改善によって示すことができる。

【0026】

処置の方法

本願発明の方法は、ダプソンと医薬上許容される担体とを含む組成物の局所外用によって、酒さ状態、例えば丘疹膿疱性酒さ、紅斑毛細血管拡張性酒さ、腫瘍性酒さ、および眼

50

性酒さを処置する。組成物は、酒さ症状を軽減するために、必要に応じて適用される。いくつかの実施形態では、組成物が1日おきに適用される。いくつかの実施形態では、組成物が1日1回適用される。いくつかの実施形態では、組成物が1日2回適用される。一定の実施形態では、組成物が、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間、少なくとも10週間、少なくとも11週間、少なくとも12週間にわたって適用される。いくつかの好ましい実施形態では、組成物が少なくとも12週間にわたって適用される。別の好ましい実施形態では、組成物が少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも1年にわたって適用される。

【0027】

10

酒さ

酒さは、ほとんどの場合、鼻、額、頬、および頤を含む顔中央部 (central face) の皮膚を冒す、多因子慢性障害である。酒さは、通常、すぐに赤面または紅潮する傾向がある30~50歳の肌の白い人々を冒す。酒さには、丘疹膿疱性酒さ、紅斑毛細血管拡張性酒さ、腫瘍性酒さ、および眼性酒さという、4つの亜型が記載されている (Wilkinら2002; Bikowski and Goldman, 2004)。肉芽腫性酒さは酒さスペクトラムの一部と考えられるが、酒さの亜型ではなく異型と呼ばれている (Khokhar and Khachemoune 2004)。

【0028】

20

丘疹膿疱性酒さは、一時的な顔中央部の丘疹、膿疱または両タイプの病変部を伴う、持続的な顔中央部の紅斑を特徴とする。好ましい実施形態では、軽度~重度丘疹膿疱性酒さが処置される。より好ましい実施形態では、中等度~重度の丘疹膿疱性酒さが処置される。紅斑毛細血管拡張性酒さは、潮紅および持続的な顔中央部の紅斑を特徴とし、毛細血管拡張を伴う場合と伴わない場合がある。腫瘍性酒さは、肥厚した皮膚、不規則な表面結節形成、および腫脹を特徴とし、これらは、鼻、頬、額、頬、または耳に生じうる。眼性酒さは、眼の異物感、灼熱感もしくは刺痛、乾燥、かゆみ、眼の光線過敏、かすみ目、強膜もしくは眼の他の部分の毛細血管拡張、または眼窩周囲浮腫を特徴とする。肉芽腫性酒さは、非炎症性の硬い褐色、黄色もしくは赤色の皮膚丘疹、またはサイズの一様な結節を特徴とする (Bikowski and Goldman, 2004)。

【0029】

30

酒さの臨床パターンに関する最近の研究では、丘疹および膿疱が、108人の酒さ患者からなるサンプルの、それぞれ83%および67%に見いだされた (Sibenge and Gawkroger, 1992)。酒さの丘疹膿疱性亜型では、患者は、典型的に、一時的な丘疹もしくは膿疱またはその両方を伴う、持続的な顔中央部の紅斑を呈する。灼熱感、刺痛、および乾燥肌の症状がよく見られる (Wilkinら2002; Dahl 2004)。他の症状には、潮紅、紅斑、および毛細血管拡張がある。酒さの正確な病理発生過程はわかっていないが、炎症および血管の要素が、その病理発生過程において重要であると考えられる。

【0030】

40

本願発明の方法は丘疹膿疱性酒さ病変部の処置を包含する。一定の実施形態では、酒さ病変部の処置が、ベースライン病変部数からの、少なくとも2個の病変部、少なくとも3個の病変部、少なくとも4個の病変部、少なくとも5個の病変部、少なくとも6個の病変部、少なくとも7個の病変部、少なくとも8個の病変部、少なくとも9個の病変部、少なくとも10個の病変部、少なくとも11個の病変部、少なくとも12個の病変部、少なくとも13個の病変部、少なくとも14個の病変部、少なくとも15個の病変部、少なくとも16個の病変部、少なくとも17個の病変部、少なくとも18個の病変部、少なくとも19個の病変部、少なくとも20個の病変部、少なくとも30個の病変部、少なくとも40個の病変部、または40個を超える病変部の減少または低減をもたらす。一定の実施形態では、酒さ病変部の処置が、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%の、または75%を超える、ベースラインからの病変部の減少率または低減率をもたらす。

50

【0031】

全ての酒さ患者の約半数は、眼性酒さと呼ばれる何らかの眼合併症も持つ (Starr and McDonald, 1969)。眼の問題は、一般的な皮膚関連酒さ症状に先だって起こる場合もあるが、皮膚症状が先に現れることの方が多い (Borrie, 1953)。眼性酒さ症状には、ドライアイまたは流涙、赤み、灼熱感、痛み、眼の異物感、眼瞼上の鱗屑および痂皮、光に対する過敏およびかすみ目が含まれる (Jenkins 1979)。

【0032】

睫毛または眼瞼縁の炎症を含む眼瞼炎は、眼性酒さではよく見られる。眼瞼炎は、しばしば、目および睫毛の赤み、かゆみ、灼熱感、ならびに眼瞼上の鱗屑および痂皮をもたらす。睫毛の毛包の感染症である麦粒腫が存在しうる。眼性酒さ患者は、マイボーム腺（これは正常状態では眼瞼を潤滑する）の腫脹、炎症または梗塞を特徴とする霰粒腫またはマイボーム腺炎も持つ。目の白い外層（強膜）および結膜と強膜の間の結合組織（上強膜）の炎症状態である強膜炎および上強膜炎も、眼性酒さでは存在しうる。

10

【0033】

角膜および虹彩の感染症または炎症である角膜炎および虹彩炎も、眼性酒さの患者には存在しうる。これらの状態は、重度の眼痛、かすみ目、膿の形成、光に対する過敏をもたらしうる。重度眼性酒さでは、角膜と強膜の境界に潰瘍が存在しうる。この角膜潰瘍は、処置しないと、失明に至る恐れのある合併症である眼の穿孔につながりうる。

20

【0034】

酒さの処置は、この症候群の複雑さと酒さ罹患皮膚の敏感さゆえに、困難である。酒さの処置には、メトロニダゾール、アゼライン酸、スルファセタミドナトリウム/硫黄製剤、ならびにエリスロマイシン、クリンダマイシンおよびテトラサイクリンなどの抗生物質の局所外用を含むさまざまな治療法が用いられ、その成功率もさまざまである。経口テトラサイクリン類、メトロニダゾールおよびイソトレチノインによる全身的治療も、酒さの処置に用いられる (Buechner, 2005)。経口ダブソン抗生物質は酒さ発赤、顔面潮紅、丘疹および膿疱を処置するのに有効であるが、その副作用プロファイルにより、リスク/ベネフィット比は、大半の酒さ患者にとって高くなりすぎる (Nase, 2005)。

20

【0035】

眼適応

眼性酒さに加えて、他の眼疾患も、本発明の局所外用ダブソン組成物で処置することができる。これらの疾患は炎症、感染症または他の病変に関連することができ、その眼状態はその疾患または障害の一次症状発現または二次症状発現であることができる。これらの疾患および障害には、結膜炎；スイート症候群に続発する結節性強膜炎を含む強膜炎；自己免疫性血管炎およびイールズ病の網膜血管炎を含む血管炎；肉芽腫性ぶどう膜炎および汎ぶどう膜炎を含むぶどう膜炎；眼瘢痕性類天疱瘡；眼ハンセン病 (ocular leprosy)；クモ毒による眼症状発現、ベーチェット病、線状IgA病、再発性多発性軟骨炎、辺縁角膜炎、結核、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、T細胞リンパ腫およびライター症候群；眼瞼の腫瘍；持久性隆起性紅斑；びらん性扁平苔癬の眼瞼症状発現；およびAIDSに関連するニューモシスチス・カリニ脈絡膜炎が含まれる。本発明の局所外用ダブソン組成物は、特に、眼状態の処置用に製剤することができる。これらの製剤は当業者には知られており、これには、滴剤、ゲル剤、軟膏、クレンザーおよび他の局所外用製剤が含まれる。

30

40

【0036】

ダブソン

ダブソンは1908年に初めて合成され、抗生物質および抗炎症剤として医学的に使用されてきた。ダブソンは、4',4'-ジアミノジフェニルスルホン、4,4'-スルホニルビスベンゼンアミン、4,4'-スルホニルジアニリン、およびジアフェニルスルホンとも呼ばれているビス(4-アミノフェニル)スルホンである。ダブソンはざ瘡の処置に経口使用されている (Ross, 1961)。

【0037】

ダブソン類似体および関連化合物はSeydelらの米国特許第4,829,058号および同第4,912

50

,112号に記載されている。'058号特許には、細菌、マイコバクテリア、およびプラスモジウムの成長を阻害するのに役立つ置換ビス(4-アミノフェニル)スルホンが開示されている。また、これらの化合物の一部は、毒性および抗炎症活性に関して、ダブソンと比較試験された。'112号特許には、特にマイコバクテリアに対して抗微生物活性を持つ置換2,4-ジアミノ-5-ベンジルピリミジンが記載されている。これらの化合物の一部も、毒性(Colemanら, 1996)および抗炎症活性(Colemanら, 1997)に関して、ダブソンと比較試験された。これらの参考文献の教示は、その後の刊行物と合わせて、これらの類似体および関連化合物がダブソンに似た活性を持ち、類似する処置効力を持つと予想されることを示した。

【0038】

10

現在、経口ダブソンの使用は一般に制限されている。その使用は、用量依存的であって用量を増加させるとより頻繁に起こる溶血および溶血性貧血を含む、血液学的副作用に関連しうるからである(Zhu and Stiller 2001; Jollowら, 1995)。ダブソン関連溶血および溶血性貧血の機序は赤血球の酸化的損傷を伴い、ダブソンヒドロキシルアミン代謝産物と関連する(Prendivilleら, 1988)。

【0039】

局所外用ダブソン組成物

局所外用ダブソン製剤は、Ungerらの米国特許第5,733,572号ならびにFischettiらの米国特許第6,056,954号、同第6,056,955号、同第6,254,866号、同第6,248,324号および同第6,277,399号に記載されている。ざ瘡処置のためのダブソンを含む局所外用組成物はOsborneの米国特許第5,863,560号および同第6,060,085号に記載されており、これらはその全てが参考により本明細書に組み込まれる。

20

【0040】

本明細書に記載する局所外用組成物は、ダブソンと医薬上許容される担体とを含む。本明細書に記載する担体は、ダブソンと場合によっては任意の追加活性剤との局所外用送達に役立つ媒体である。好ましくは有機物または有機/水性混合物であるこれらの媒体は、点眼剤、ローション、ゲル、軟膏、クリーム、スプレー、洗浄液、クレンザー、シャンプー、ロールオン製品またはスティック製品、マイクロエマルション、シェイクパウダー(shake powder)、エアロゾル化スプレーまたはムース、および浴用剤として製剤することができる。他の医薬担体も当業者には知られているので、このリストを限定するものとみなしてはならない。

30

【0041】

局所外用組成物のダブソンは、担体に完全に溶解しているか、部分的に溶解しかつ部分的に微粒子状であるか、またはエマルション、懸濁液もしくはコロイドとして存在することができる。完全に溶解した状態の場合、ダブソンは溶媒中に完全な溶液状態で存在し、固形のダブソンは存在しない。ダブソンが部分的に溶解しかつ部分的に微粒子状である場合、ダブソンの一部は溶液状態で存在し、ダブソンの一部は固形で存在する。ダブソンエマルションは、混和せず溶け合わない2つの物質を含み、一方の物質(分散相)が他方の物質(連続相)中に分散している。ダブソンはエマルションの分散相の一部であるか、エマルションの連続相の一部であることができる。ダブソン懸濁液は、ダブソンの固形粒子が液体全体に分散している、不均一な液体である。ダブソンコロイドは、分散ダブソン粒子が連続相全体に均等かつ安定に分布している、均一な混合物である。

40

【0042】

医薬担体は、患者に活性剤を送達するための医薬上許容される媒体である。医薬上許容される担体には、それに曝露される患者にとって、使用される投与量および濃度で無毒性な溶媒、懸濁化剤または他の賦形剤が含まれる。本明細書に記載する組成物の医薬担体は、ダブソンと任意の追加活性剤の全部または一部を可溶化するだろう。医薬上許容される担体中に存在する賦形剤は、付着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、希釈剤、着色剤、流動促進剤、潤滑剤、および保存剤を含みうる。

【0043】

50

いくつかの実施形態では、局所外用組成物が、医薬担体、ダプソン、および1つまたは複数の追加活性医薬剤を含む。上述のように、これらの二薬 (dual agent) 組成物は、ローション、ゲル、軟膏、クリーム、スプレー、洗浄剤、クレンザー、シャンプー、ロールオン製品またはスティック製品、マイクロエマルション、シェイクパウダー、エアロゾル化スプレーまたはムース、および浴用剤として製剤することができる。局所外用組成物のダプソンと追加活性医薬剤は、上述のように、完全に溶解しているか、部分的に溶解しかつ部分的に微粒子状であるか、またはエマルション、懸濁液もしくはコロイドとして存在することができる。適切な追加活性医薬剤は、例えば「Physician's Desk Reference (PD R)」Medical Economics Company (ニュージャージー州モントヴェール) (第53版) 1999 ; 「Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version」Mayo Clinic (ミネソタ州ローチester) 1998年1月 ; 「Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals」(第11版) Merck & Co., Inc. (ニュージャージー州ローウェー) 1989 ; およびそこで言及されている参考文献に開示されている。

10

20

30

40

【0044】

追加の活性薬剤には、例えば抗炎症剤、角質溶解薬、抗感染症薬および酸性化合物などがあるが、これらに限るわけではない。コルチコステロイドを含む抗炎症剤は、皮膚の腫れ、かゆみおよび発赤を含む炎症を軽減する。角質溶解薬は、皮膚細胞を軟化し、剥落および剥皮プロセスを容易にする薬剤である。例としてサリチル酸および尿素が挙げられる。抗生物質、抗真菌薬および防腐薬を含む抗感染症薬は、細菌、真菌および寄生虫を駆除する。酸性化合物は有機酸基を含有するか、水性溶液中で少なくとも弱酸性であり、これには、レチノイン酸、アゼライン酸および乳酸が含まれる。好ましい実施形態では、追加活性医薬剤がメトロニダゾール抗感染症薬である。

【0045】

好ましい実施形態では、本明細書に記載する局所外用組成物が、増粘剤を含む。この物質は、混合物に加えられた時に、粘度、安定性を増加させ、懸濁能を改善する。既知の増粘剤には、例えば無機水増粘剤、ポリマー増粘剤、界面活性剤のラメラ構造形成によって増粘を促進する添加剤、有機結晶性増粘剤、およびそれらの混合物などがある。局所外用組成物における使用に適したポリマー増粘剤には、カチオン性増粘剤、ノニオン性増粘剤およびアニオン性増粘剤がある。有用な増粘剤は後に詳述する。

【0046】

好ましい実施形態では、本明細書に記載する局所外用組成物が、有機溶媒を含む溶媒系を含む。これらの炭素含有液体は固体物、液体、または気体溶質を溶解して溶液を形成する。溶媒は、極性(親水性)タイプと非極性(親油性)タイプに分類される。有用な溶媒は後に詳述する。好ましい実施形態では、局所外用組成物の溶媒が、エトキシジグリコールとも呼ばれているジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)である。好ましい実施形態では、ダプソンの局所外用組成物が点眼剤として製剤され、そのような点眼剤組成物の溶媒が、非刺激性溶媒、より好ましくはジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、さらに好ましくは「Transcutol(商標)」という商品名で販売されているDGME、さらに好ましくは99.5%を上回る純度を持つDGME、例えば「Transcutol(商標)CG」「Transcutol(商標)P」および「Transcutol(商標)HP」という名称で販売されているものを含む。

【0047】

局所外用組成物の医薬的または化粧品的に許容される性質を達成するのに必要な、保存剤、酸化防止剤、芳香剤、着色剤、日焼け止め剤、増粘剤、懸濁化剤、強化剤(enhaner)、結合剤、崩壊剤、充填剤、希釈剤、着色剤、流動促進剤、潤滑剤、および他の添加剤も含まれうる。当業者には局所外用組成物の製剤に有用な他の構成要素もわかるであろうから、局所外用組成物はこれらの構成要素に限られるわけではない。

【0048】

本組成物は、塩基剤または苛性剤とも呼ばれるアルカリを含むことができる。アルカリの量を調節して局所外用組成物のpH値を変化させることができる。本発明の組成物のpH調

50

節は、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの無機塩基、ならびにトリエチルアミン、ジイソプロパノールアミンおよびトリエタノールアミン(トロラミン)などの有機塩基を使用して行うことができる。本組成物は、約7、例えば7.2、または約7未満のpHを持ちうる。別の実施形態では、本発明の組成物は約6.0未満、より具体的には約5.5未満、さらに具体的には約4.0～約5.5、さらに具体的には約4.2～約5.4、または4.4～約5.2、または約4.8±0.5のpHを持つように調節することができる。

【0049】

増粘剤

局所外用組成物での使用に適した増粘剤には、ノニオン性増粘剤、カチオン性増粘剤およびアニオン性増粘剤が含まれる。適切なノニオン性増粘剤には、ポリアクリルアミドポリマー、架橋ポリ(N-ビニルピロリドン)、多糖、天然ゴム、合成ゴム、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールなどがある。ノニオン性増粘剤の具体例には、メチルヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンゴム、多糖ゴム、ヒドロキシルプロピルセルロース、ヒドロキシルプロピルメチルセルロース、ヒドロキシルエチルセルロース、ポリアルキレングリコール、およびそれらの混合物などがある。適切なアニオン性増粘剤には、アクリル酸/エチルアクリレートコポリマー、カルボキシビニルポリマー、およびアルキルビニルエーテルと無水マレイン酸の架橋コポリマーなどがある。

【0050】

使用することができるポリマー増粘剤には、当業者に知られているもの、例えば化粧品産業および製薬産業においてしばしば使用される親水性および水アルコール性ゲル化剤が含まれる。好ましくは、親水性または水アルコール性ゲル化剤は、「CARBOPOL(登録商標)」(B.F. Goodrich、オハイオ州クリーブランド)、「HYPAN(登録商標)」(Kingston Technologies、ニュージャージー州デイトン)、「NATROSOL(登録商標)」(Aqualon、デラウェア州ウィルミントン)、「KLUCEL(登録商標)」(Aqualon、デラウェア州ウィルミントン)、または「STABILEZE(登録商標)」(ISP Technologies、ニュージャージー州ウェイン)を含む。好ましくは、ゲル化剤は組成物の約0.2wt%～約4wt%を構成する。特に、「CARBOPOL(登録商標)」の場合、好ましい組成wt%範囲は約0.5%～約2%であり、「NATROSOL(登録商標)」および「KLUCEL(登録商標)」の場合、好ましいwt%範囲は約0.5%～約4%である。「HYPAN(登録商標)」と「STABILEZE(登録商標)」の両者については、好ましい組成wt%範囲が約0.5%～約4%である。

【0051】

「CARBOPOL(登録商標)」は、カルボマー(carbomer)という一般名が与えられた数多くの架橋アクリル酸ポリマーの一つである。これらのポリマーは水に溶解し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、または他のアミン塩基などの苛性物質で中和されると、透明なまたはわずかに曇ったゲルを形成する。「KLUCEL(登録商標)」は、水に分散して、完全に水和すると均一なゲルを形成する、セルロースポリマーである。他の好ましいゲル化ポリマーには、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースゴム、MVE/MAデカジエンクロスポリマー、PVM/MAコポリマー、またはそれらの組合せなどがある。

【0052】

溶媒

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する局所外用組成物が、流動性の溶媒系または混合溶媒系である。溶媒は有機溶媒であることができ、例えば溶媒としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGME)、N-メチルピロリドン(NMP)、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはヒト皮膚への適用に適した他の任意の実質的に無毒性の溶媒などを挙げることができ、この場合、溶媒は少なくとも多少の水溶性を持つ。また、これらの溶媒はどれでも組み合わせて使用することができる。溶媒のさらなる例には、単独で、または組み合わせて使用される、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、炭酸プロピレン、ピロリドン、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、トリエタノールアミン、1,4-ブタンジオール、

10

20

30

40

50

酢酸エチル、トリアセチン、ジアセチン、ジメチルイソソルビドなどがある。

【0053】

他の溶媒を水と一緒に使用して、本発明の方法の液体を形成させることもできる。これらの溶媒には、以下に挙げるものがあるが、これらに限るわけではない：ベンジルアルコール、変性アルコール、メタノール、イソプロピルアルコール、プロパノール、アセトン、クロロブタノール、メチルエチルケトン、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ブタノール、ブチルアルコール、ジグリセリド、ジプロピレングリコール、オイゲノール、ジアセチン、ジエタノールアミン、モノアセチン、モノグリセリド、PEG植物油、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、またはそれらの組合せ。

10

【0054】

グリコールエーテルは、水にやや可溶ないし水と混和する有機溶媒であり、本発明の方法で使用される組成物の製剤に溶媒として使用することができる。グリコールエーテルは、少なくとも1つのグリコールと少なくとも1つの低級アルキルアルコールとから形成されるエーテルである。好ましくは、グリコールは、エチレングリコール、プロピレングリコール、およびブチレングリコールなどのアルキレングリコールから選択される。グリコールエーテルのエーテル部分は、C₁～C₆アルコールなどの低級アルキルアルコールの基である。好ましくは、エーテル部分のアルコールは、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、およびイソブチルアルコールから選択される。

20

【0055】

エチレングリコールエーテルに分類されるグリコールエーテルの例には、エチレングリコールモノプロピルエーテル（プロポキシエタノール）、エチレングリコールモノブチルエーテル（ブトキシエタノール）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（エトキシジグリコール、DGME）、ジエチレングリコールモノブチルエーテル（ブトキシジグリコール）、ジエチレングリコールモノイソプロピルエーテル（イソプロピルジグリコール）、およびジエチレングリコールモノイソブチルエーテル（イソブチルジグリコール）などがある。

【0056】

プロピレングリコールエーテルに分類されるグリコールエーテルには、プロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル（PPG-2メチルエーテル）、トリプロピレングリコールモノメチルエーテル（PPG-3メチルエーテル）、プロピレングリコールn-プロピルエーテル、ジプロピレングリコールn-プロピルエーテル（PPG-2プロピルエーテル）、プロピレングリコールモノブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノブチルエーテル（PPG-2ブチルエーテル）、プロピレングリコールモノイソブチルエーテル、およびジプロピレングリコールジメチルエーテルなどがある。本発明の一実施形態では、溶媒がエトキシジグリコールである。他の適切な例示的グリコールエーテルは、例えば「Aldrich Handbook of Fine Chemicals」2003-2004（ウィスコンシン州ミルウォーキー）に開示されている。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物が、約20wt%～約40.0wt%のグリコールエーテルを含む。いくつかの実施形態では、本発明の組成物が、約20.0wt%～約35.0wt%のグリコールエーテルを含む。いくつかの実施形態では、本発明の組成物が、約25.0wt%～約40.0wt%のグリコールエーテルを含む。さらにもう一つの実施形態では、本発明の組成物が、組成物の約25.0wt%～約35.0wt%を構成するグリコールエーテルを含む。より具体的には、本発明の組成物は、組成物の約25.0wt%を構成するグリコールエーテルを含む。

40

【0058】

添加剤

保存剤も医薬組成物に使用することができ、好ましくは組成物全体の約0.05wt%～0.5wt%を構成する。保存剤の使用は、製品が微生物に汚染された場合に、製剤が微生物の成

50

長を防止したまは減少させることを保証する。医薬組成物に有用な保存剤には、例えはメチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、クロロキシレノール、安息香酸ナトリウム、DMDMヒダントイン、3-ヨード-2-プロピルブチルカルバメート、ソルビン酸カリウム、ジグルコン酸クロルヘキシジン、またはそれらの組合せなどがある。

【0059】

二酸化チタンは、光感作の予防に役立つ日焼け止め剤として使用することができる。これに代わる日焼け止め剤には、例えはケイ皮酸メチルがある。さらに、BHAは酸化防止剤として使用できると共に、エトキシジグリコールおよび/またはダブソンを酸化による変色から保護するためにも使用することができる。これに代わる酸化防止剤はBHTである。

【0060】

好みしい製剤

本明細書に記載するとおり、酒さは、ダブソンを含む局所外用組成物を局所外用することによって処置される。いくつかの実施形態では、局所外用組成物が、溶解したダブソンを含む。好みしい実施形態では、局所外用組成物が、水性ゲルである医薬担体系であり、その組成物は、溶解したダブソン（角質層を通過して全身性に利用可能になりうる）と、微粒子状ダブソン（角質層上に保持されて、リザーバーとして役立つか、または角質層上ゾーンにダブソンを供給し、固体物としてはごくわずかしか表皮の角質層を通過しない）との間に、最適なバランスを示す。固体微粒子状ダブソンリザーバーは、体液にゆっくり溶解してから、角質層を通して送達される。いくつかの実施形態では、微粒子状ダブソンが、ダブソンの飽和溶液に加えられる任意の固形状ダブソンである。別の実施形態では、微粒子状ダブソンが、溶媒とダブソンとを含有する溶液に水を添加することによって形成される沈殿物であります。沈殿物は結晶性沈殿物または非晶質沈殿物を含みうる。

【0061】

最適なバランスは、微粒子状ダブソンが溶解ダブソンに対して再現性のある比で形成されるゲル担体系を用いることによって達成される。組成物が広範囲にわたる利用可能性を持つように、微粒子状ダブソン対溶解ダブソンの比を、好みしくは、適用される活性ダブソンの治療レベルにおいて、5以下にすべきである。

【0062】

微粒子状ダブソン対溶解ダブソンの比が2未満である組成物では、角質層を離れて生きた表皮内へと速やかに分配される医薬の量が最大になるだろう。これは、リザーバー容量をごくわずかにするはずであり、持続的送達を維持したり、角質層上ゾーン中に最大の活性を供給したりすることはないだろう。微粒子状ダブソン対溶解ダブソンの比が2以上である組成物では、角質層から離れて生きた表皮内へと速やかに分配される薬物の量が低減することになるだろう。これは、リザーバー容量を最大にし、ダブソンを体液中にゆっくり溶解させることにより、角質層を通して送達を維持し、角質層上ゾーンに活性を供給する。本発明の場合は、微粒子状薬物対溶解薬物の比を、50以下、好みしくは10以下にすべきである。より好みしくは、微粒子状薬物対溶解薬物の比を、7以下、または6以下にすべきである。最も好みしくは、微粒子状薬物対溶解薬物の比を、約5.5、5.4、5.3、5.2、5.1または5.0にすべきである。いくつかの実施形態では、微粒子状薬物対溶解薬物の比を5以下にすべきである。微粒子状/溶解ダブソン製剤からの薬物送達は、局所表面に適用される医薬の量が10倍増加しても、角質層を通して生きた表皮内へと分配される薬物のレベルを維持しつつ、より高レベルの薬物が角質層上ゾーンに供給されるように、最適化することができる。

【0063】

本発明の組成物は、増粘剤、水、保存剤、界面活性剤または乳化剤、酸化防止剤、日焼け止め剤、および溶媒または混合溶媒系を含む、半固体およびゲル様の賦形剤を含む。溶媒または混合溶媒系は、微粒子状ダブソン対溶解ダブソン比の形成にとって重要である。しかし、微粒子の形成は、増粘剤系または保存剤系の機能発揮能力を妨害してはならない。

【0064】

10

20

30

40

50

ある好ましい実施形態では、局所外用組成物が、増粘剤；水；高沸点ノニオン性有機溶媒；保存剤；微粒子状態および溶解状態のダブソン；ならびに塩基溶液を含む。ある実施形態では、適用される局所外用組成物が、約0.5%～4.0%のカルボマーおよび約0.5%～1%のダブソン（溶解状態と微粒子状態の両方で存在するもの）を含む。溶解ダブソンが角質層を横切る能力を持つのに対し、微粒子状ダブソンは角質層を横切ることができない。アミン塩基、水酸化カリウム溶液、または水酸化ナトリウム溶液の添加によって、ゲルの形成が完了する。微粒子状ダブソン対溶解ダブソンの好ましい比はおよそ5であり、これには5.5、5.4、5.3、5.2、5.1および5.0が含まれる。

【0065】

いくつかの実施形態では、局所外用組成物が、約5%のダブソン、約4%のダブソン、約3%のダブソン、約2%のダブソン、または約1%のダブソンを含む。別の実施形態では、局所外用組成物が0.5%～5%のダブソンを含む。さらに別の実施形態では、局所外用組成物が0.5%～10%のダブソンを含む。もう一つの実施形態では、医薬組成物が、約1%カルボマー、約80～90%の水、約10%のエトキシジグリコール（DGME）、約0.2%のメチルパラベン、約0.3%～3.0%のダブソン（微粒子状ダブソンと溶解ダブソンの両方を含む）、および約2%の苛性物質を含む。特に、カルボマーは「CARBOPOL（登録商標）980」を含むことができ、苛性物質は水酸化ナトリウム溶液を含むことができる。

【0066】

もう一つの実施形態では、組成物が、ダブソンと、微粒子状薬物対溶解薬物の比を最適にすることができるエトキシジグリコール（DGME）とを含む。この比は、送達される薬物の量を、角質層の上に留まってリザーバーとして機能するかまたは角質層上ドメインに作用する薬物の量との対比で決定する。ダブソンとエトキシジグリコールの系は、「CARBOPOL（登録商標）」ゲル化ポリマー、メチルパラベン、プロピルパラベン、二酸化チタン、BHA、および「CARBOPOL（登録商標）」を中和するための苛性物質と組み合わされた精製水を含みうる。

【0067】

ある好ましい実施形態では、組成物が約5%のダブソン、約0.85%のカルボマー980、約25%のジエチレングリコールモノエチルエーテル（DGME）、約0.2%のメチルパラベン、約0.2%の水酸化ナトリウム、および約68.75%の精製水を含む。

【0068】

医薬組成物中に使用される各試薬の相対百分率は、製造しようとする製剤の所望の強度、ゲル粘度、および所望する微粒子状ダブソン対溶解ダブソンの比に依存して変動しうる。別段の指摘がない限り、上に挙げた試薬類はすべて当業者には広く知られており、医薬用または化粧品用賦形剤の供給業者によって販売されている。

【0069】

併用療法のための追加薬剤

本発明の方法は、局所外用ダブソンと組み合わせて他の局所外用製剤を使用することを包含しうると考えられる。行いうる具体的な処置コースはいくつもある。いくつかの実施形態では、ダブソン局所外用製剤と他の局所外用製剤とが同時に投与される。別の実施形態では、ダブソン局所外用製剤と他の局所外用製剤とが逐次的に投与される。処置期間中に、一方の製剤の投与を継続しつつ、他方の製剤の投与を中断すること、およびその逆が可能である。

【0070】

さらに、本発明の方法は、単一の局所外用組成物中でダブソンと組み合わせて他の活性医薬成分を使用することを含みうると考えられる。この実施形態では、ダブソンと他の活性成分とが同時に投与される。

【0071】

局所外用ダブソンと一緒に使用することが考えられる他の局所外用製剤および活性剤には、メトロニダゾール、アゼライン酸、スルファセタミドナトリウム/硫黄製剤、ならびにエリスロマイシン、クリンダマイシンおよびテトラサイクリンなどの抗生物質があるが

10

20

30

40

50

、これらに限るわけではない。ある併用レジメンでは、ダプソンがAMに適用され、メトロニダゾールがPMに適用される。他の一つの併用レジメンでは、メトロニダゾールがAMに適用され、ダプソンがPMに適用される。

【0072】

さらに、本発明の方法は、局所外用ダプソン療法と組み合わせて全身的酒さ療法を用いることを含むと考えられる。局所外用ダプソン療法と組み合わせて使用することが考えられる全身的療法には、経口メトロニダゾールおよびイソトレチノイン、ならびにドキシサイクリンなどのテトラサイクリン類があるが、これらに限るわけではない。

【0073】

本発明の具体的実施形態では、ダプソン組成物を、紫外線Aによる光化学療法 (PUVA) と組み合わせて投与することができる。本発明の他の一つの具体的実施形態では、ダプソン組成物を、UVBによる光線療法と組み合わせて投与することができる。本明細書にいう「紫外線Aによる光化学療法 (PUVA)」は、重度皮膚疾患に使用される紫外線処置 (光線療法) の1タイプを指す。PUVAは、ソラレン (P) 投与の後、長波長紫外線 (UVA) に皮膚を曝露することからなる併用処置である。

【0074】

ダプソン血漿中レベル

本発明の方法の利点は、ダプソンならびにN-アセチルダプソンおよびN-ヒドロキシルアミンダプソンなどの代謝産物の血漿中レベルが、ダプソンの経口投与と比較して著しく低減されることである。局所外用ダプソンを使用する本発明の方法は、約150ng/mL未満、約100ng/mL未満、約90ng/mL未満、約80ng/mL未満、約70ng/mL未満、約60ng/mL未満、約50ng/mL未満、約40ng/mL未満、約30ng/mL未満、約20ng/mL未満、約10ng/mL未満、約9ng/mL未満、約8ng/mL未満、約7ng/mL未満、約6ng/mL未満、約5ng/mL未満、約4ng/mL未満、約3ng/mL未満、約2ng/mL未満、および約1ng/mL未満の、ダプソンならびにN-アセチルダプソンおよびN-ヒドロキシルアミンダプソンなどの代謝産物の血漿中レベルをもたらすと考えられる。

【0075】

ダプソン局所外用組成物を製造するための方法

当業者には、上述の局所外用溶液剤または懸濁剤、ローション、軟膏、クリームおよび他の製剤の製造に使用される製剤方法がよく知られている。

【0076】

本発明のいくつかの実施形態では、溶解ダプソンと微粒子状ダプソンとを含む組成物が、一般に、溶媒または溶媒混合物中にダプソンを完全に溶解すること；水にポリマー増粘剤を加えて十分に分散させること；溶解ダプソンを分散ポリマー増粘剤と混合することによって製造される。あるいは、水を溶解ダプソンにゆっくり加えた後に、ポリマー増粘剤を加えてよい。エトキシジグリコール (DGME) および1-メチル-2-ピロリドンは、局所外用される組成物中に用いられる好ましい溶媒である。

【0077】

本発明のいくつかの実施形態では、溶解ダプソンと微粒子状ダプソンとを含む組成物が、まず有機溶媒と水とを混合することによって液体を形成させ、次に微粒子状固体であるダプソンを、微粒子状固体ダプソンが液体中に完全には溶解しないようにして、その液体と接触させ、その液体に増粘剤をゲル形成に十分な濃度で溶解させることによって製造される。本発明の他の一つの実施形態では、溶解ダプソンと微粒子状ダプソンとを含む組成物を製造するのに、微粒子状固体ダプソンを液体と接触させるステップの前に、液体中にダプソンの溶液を形成させる（ここで、ダプソンは液体に実質上完全に溶解される）。

【0078】

ある好ましい実施形態では、溶解ダプソンと微粒子状ダプソンとを含む局所外用組成物を製造するための方法が、精製水を激しく攪拌して渦を形成させ、水中に形成された渦に、攪拌を続けながらゲルポリマーを篩い入れることによって、均一な分散液を形成させるステップ；メチルパラベンおよび/またはプロピルパラベンをエトキシジグリコール中に

10

20

30

40

50

混合により溶解させて溶液を形成させ、ダブソンをその溶液と、医薬が溶解するまで混合することによって、医薬構成要素を形成させるステップ；医薬構成要素を均一分散液と混合して微粒子状ダブソン分散液を形成させるステップ；および苛性物質を加えるステップを含む。

【0079】

得ようとする混合物に必要な試薬によっては、試薬を混合する順序が重要な場合がある。例えば、ダブソンなどの医薬をエトキシジグリコールなどの溶媒に溶解した後に、そのエトキシジグリコール溶液中のダブソンに水をゆっくり加えるか、エトキシジグリコール溶液中のダブソンを水に攪拌しながら加えることができる。エトキシジグリコール溶液中のダブソンを水に加えると、水をエトキシジグリコール溶液中のダブソンに加える場合よりも、微粒子のサイズの多分散性が低くなりうる。カルボマーは一般に製剤の水構成要素に分散され、残りの成分は、その成分を溶解または分散させるのに最適な2つの構成要素のどちらかに溶解または分散されうる。例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびBHAはエトキシジグリコールに溶解することが提案される。エトキシジグリコール構成要素と水構成要素を混合した後、中和剤を加えてゲルを調製する。

10

【0080】

後述のように、18歳以上の男女被験者399人を試験対象として試験を行った。ベースライン時点で、被験者は、下顎ラインより上に10個以上の炎症性病変部（丘疹および/または膿疱）を持つ丘疹膿疱性酒さと診断されていた。処置により、局所症状スコアに、ベースラインからの総合的改善が認められた。処置は10個以上の炎症性病変部を持つ患者に対して効力を示したが、20個以上の炎症性丘疹膿疱性病変部を持つ状態で試験に参加した被験者では、改善された結果が示された。重度な疾患の方が処置の成功率が高くなるのは意外だった。丘疹膿疱性酒さを持つ患者の処置に使用する場合、5%ダブソンの局所外用は安全であり、忍容性が高い。ダブソンおよびその代謝産物の全身性レベルは、試験の間、常に低く、時間と共に曝露が増えるという証拠はなかった。試験中に、溶血または処置関連血液学的有害事象の証拠を示す被験者はいなかった。

20

以下に限定的でない実施例を挙げて本発明を説明する。

【実施例1】

【0081】

方法

30

18歳以上の男女被験者399人を対象とする12週間の試験を行った。ベースライン時点で、被験者は、下顎ラインより上に10個以上の炎症性病変部（丘疹および/または膿疱）を持つ丘疹膿疱性酒さと診断されていた。各被験者は、表1に定義される調査者包括的評価（IGA）スコアが2以上であった。

【0082】

【表1】

疾患重症度の調査者包括的評価

スコア	重症度	説明
0	異常なし	徵候または症状が存在しない；せいぜい、軽度紅斑
1	ほぼ異常なし	極めて軽度の紅斑が存在する。小さな丘疹/膿疱がごく少数
2	軽度	軽度紅斑。小さな丘疹/膿疱が数個
3	中等度	中等度紅斑。数個の小さなまたは大きな丘疹/膿疱ならびに2個までの結節
4	重度	重度紅斑。数多くの小さなおよび/または大きな丘疹/膿疱、数個までの結節

40

【0083】

50

被験者を以下の5つの処置群の一つにランダムに割り当てた。

- 1) 賦形剤対照 (VC)、2×/日 (80人)。
- 2) Aczone (商標) ゲル、5%、2×/日 (84人)。
- 3) Aczone (商標) ゲル、5%、1×/日 (79人)。
- 4) MetroGel (登録商標) (メトロニダゾールゲル)、1%、1×/日 (80人)。
- 5) Aczone (商標) ゲル、5%、1×/日+MetroGel (登録商標) (メトロニダゾールゲル)、1%、1×/日 (76人)。

【0084】

MetroGel (登録商標) はメトロニダゾールの1%ゲル製剤である。メトロニダゾールは1988年に承認されて以来、酒さの局所外用治療剤として使用されており、炎症性の丘疹および膿疱を低減して、酒さ症状の全体的改善をもたらすのに有効である (Bikowski and Goldman, 2004)。

【0085】

MetroGel (登録商標) は活性成分メトロニダゾール (1gあたり10mg) を含有した。MetroGel (登録商標) 中の不活性成分には以下の物質が含まれる: ベータデクス、エデト酸二ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、メチルパラベン、ナイアシンアミド、フェノキシエタノール、プロピレンギリコール、プロピルパラベン、および精製水。

【0086】

Aczone (商標) ゲルはダブソンの5%ゲル製剤である。Aczone (商標) ゲルは活性成分ダブソン (1gあたり50mg) を含有した。Aczone (商標) ゲル中の不活性成分には以下の物質が含まれる: カルボマー980、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)、メチルパラベン、水酸化ナトリウム、および精製水。賦形剤対照 (VC) は、不活性構成要素であるカルボマー980、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME)、メチルパラベン、プロピルパラベン、水酸化ナトリウム、および精製水だけを含有した。

【0087】

Aczone (商標) (ダブソン5%) ゲルは次のように製造した。

ポリマー増粘剤構成要素を調製するのに、100gの最終半固体製品を入れるのに適した容器に、66.95gの精製水を投入し、その精製水を素早く攪拌することによって形成させた渦に0.85gの「CARBOPOL (登録商標) 980」をゆっくり篩い入れた。「CARBOPOL (登録商標) 980」と水の均一な分散液が形成されたら、空気の捕捉を最小限に抑えるために攪拌を低減した。次に、活性医薬構成要素を調製するのに、適当なサイズの容器に25gのエトキシジグリコールを投入した後、そのエトキシジグリコールに0.2gのメチルパラベンを加え、結晶性固体物が全て溶解するまで混合した。そのエトキシジグリコールに5.0gのダブソンを加え、薬物が完全に溶解するまで混合した。ポリマー増粘剤構成要素を医薬構成要素に攪拌しながら加えたところ、直ちに結晶性微粒子の形成が起こった。分散液が均一になつたら、CARBOPOL (登録商標) 980を中和して、ゲルを形成させるために、2.0gの10%w/w水酸化ナトリウム水溶液を加えた。

【0088】

どの処置群についても適用手法は同じとした。被験者は、まず最初に顔を標準的クレンザーで洗浄した後、顔全体に試験処置薬を薄膜状に塗布し、それが完全に見えなくなるまで穏やかに擦り込んだ。1日2回レジメンの場合、適用は朝 (AM) に1回、晩 (PM) に1回行った。1日1回レジメンの場合、適用は晩 (PM) に行った。併用レジメンの場合、ダブソンをAMに適用し、MetroGel (登録商標) をPMに適用した。

【0089】

効力評価には、炎症性病変部数、調査者包括的評価 (IGA) スコア、紅斑スコア、および毛細血管拡張スコアのモニタリングを含めた。試験処置薬に対する全身性曝露を評価するため血漿中ダブソン濃度を測定した。安全性は、有害事象、血液学的および血清化学的パラメーター、併用薬、バイタルサイン、および局所症状 (乾燥、かゆみ、刺痛、および灼熱感) をモニターすることによって評価した。

【0090】

10

20

30

40

50

ベースライン病変部数からの変化および5ポイントIGAに基づく成功率は、処置応答の直接的指標であり、他の酒さ治療法の最近の試験において使用されている (Wilkinら、2004 ; Thiboutotら、2003)。これらのエンドポイントはどちらも、酒さ処置の効力を評価する上で、重要であり、臨床的に適切であると考えられる。紅斑および毛細血管拡張は酒さの徵候であり、これらは標準化された4ポイント尺度に従って評価され、処置によって導かれるこれらの徵候の変化は被験者にとって臨床的に意味があるとみなした。進行中の有害事象をモニターするために、処置の停止後、7日間は、被験者を追跡調査した。

【0091】

結果

炎症性病変部数

10

炎症性病変部数のベースラインからの変化、炎症性病変部数のベースラインからの変化率、および経時的な病変部数を、N、平均、標準偏差、中央値、最小値および最大値によって要約した。要約は、各処置群ごと、および治験来院ごとに、別々に行った。また、各処置群について、および賦形剤対照 (VC) 群と各薬物処置群との差について、95%信頼区間を求めた。

【0092】

各被験者についてベースライン炎症性病変部数をベースライン後治験来院病変部数から差し引くことにより、各治験来院ごとに、炎症性病変部数のベースラインからの変化を算出した。炎症性病変部数のベースラインからの変化率は、各治験来院時に、各被験者ごとに、炎症性病変部数のベースラインからの変化をベースライン炎症性病変部数で割り、それを100倍することによって算出した。

20

【0093】

ベースライン時点で、全ての処置群についての平均炎症性病変部数は21.6だった。図1に、下顎ラインより上に10個以上の炎症性病変部（丘疹および/または膿疱）を持つ包括解析 (ITT) 集団における炎症性病変部数のベースラインからの平均変化を示す。全ての試験処置群が病変部数のベースラインからの平均減少を起こした。四角形は、賦形剤対照；三角形は、Aczone (商標) (ダブソン5%) 2×/日；逆三角形は、Aczone (商標) (ダブソン5%) 1×/日；菱形は、MetroGel (登録商標) (メトロニダゾール1%) 1×/日；丸は、Aczone (商標) 1×/日+MetroGel (登録商標) 1×/日。12週時点で、MetroGel (登録商標) 単独またはダブソン+MetroGel (登録商標) で処置された被験者は最も大きなベースラインからの平均減少（それぞれ-11.3および-11.4個の病変部）を起こし、ダブソン1×/日群の被験者は、ベースラインからの最も小さい平均減少（ベースラインから-5.7個の病変部）を起こした。ダブソン2×/日群におけるベースラインからの平均変化（-8.0個の病変部）はダブソン1×/日群より大きかったが、炎症性病変部の数を減少させることができたVC群（-8.3個の病変部）と同程度だった。

30

【0094】

他の承認された治療法に関する過去の結果をみると、ダブソン2×/日群に関する病変部数のベースラインからの平均変化が、例えばFinacea (登録商標) (アゼライン酸) ゲル15%、Oracea (登録商標) (ドキシサイクリン) 40mgカプセル剤、およびこの試験における活性比較対照薬MetroGel (登録商標) (メトロニダゾール) 1.0%などといった他の酒さ用承認薬のそれに近いことが示される。Finacea (登録商標) の場合、炎症性病変部数のベースラインからの変化は、-10.7個および-8.9個（薬物処置の方が賦形剤よりも有効であって病変部数の差は3.6個および2.5個）と報告されている (Finacea (登録商標) 添付文書、2005)。Oracea (登録商標) の場合、病変部数のベースラインからの変化は-11.8個および-9.5個（薬物処置の方が賦形剤より有効であって病変部数の差は5.9個および5.2個）と報告されている (Oracea (登録商標) 添付文書、2006)。過去には、1%強度のMetroGel (登録商標) で1日1回処置された被験者が、-9.4個というベースラインからの病変部数の低減、5.6個という賦形剤との病変部数の差を示している (MetroGel (登録商標) 添付文書、2005)。MetroGel (登録商標) に関する過去の応答は、今回の試験で観察された応答（ベースラインから-11.3個の病変部の減少）より少なかったが、これはおそらく

40

50

試験条件の相違および今回の試験に登録された被検者数がより少なかったことによるのだろう。本包括解析(ITT)では、MetroGel(登録商標)とダブソンとの組み合わせによる処置は、病変部数の低減に関して、12週まで、MetroGel(登録商標)単独による処置と相違しなかった。

【0095】

図2は、下顎ラインより上に10個以上の炎症性病変部(丘疹および/または膿疱)を持つ包括解析(ITT)集団における炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を示す。全ての試験処置群に、病変部数のベースラインからの平均減少率が見られた。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)2×/日；三角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)1×/日；濃色四角形は、MetroGel(登録商標)(メトロニダゾール1%)1×/日；丸は、Aczone(商標)1×/日+MetroGel(登録商標)1×/日。

10

【0096】

サブグループ解析：病変部数が20個未満の被験者

ベースライン時の病変部数が20個未満である被験者のサブグループをITT群とは独立して解析した。このサブグループの場合、ベースライン平均炎症性病変部数は処置群にわたって13.6個～14.3個であり、全体的平均は14.0個だった。図3は、ベースライン時の病変部数が20個未満であったこの被験者サブグループに関する病変部数のベースラインからの平均変化を表す。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)2×/日；三角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)2×/日；濃色四角形は、MetroGel(登録商標)(メトロニダゾール1%)1×/日；丸は、Aczone(商標)1×/日+MetroGel(登録商標)1×/日。全ての処置群の被験者が、炎症性病変部数のベースラインからの平均減少を起こした。このサブグループでは、12週時点で、MetroGel(登録商標)単独1×/日群が-7.7個という病変部の平均減少を起こし、ダブソン+MetroGel(登録商標)群は-7.2個という病変部の平均減少を起こし、賦形剤対照(VC)群が-6.0個という病変部の平均減少を起こし、ダブソン2×/日群およびダブソン1×/日群は-3.6個という病変部の平均減少を起こした。

20

【0097】

図4は、下顎ラインより上に20個未満の炎症性病変部(丘疹および/または膿疱)を持つサブグループ集団における、炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を表す。全ての試験処置群に、病変部数のベースラインからの平均減少率が見られた。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)2×/日；三角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)1×/日；濃色四角形は、MetroGel(登録商標)(メトロニダゾール1%)1×/日；丸は、Aczone(商標)1×/日+MetroGel(登録商標)1×/日。12週時点で、MetroGel(登録商標)(メトロニダゾール1%)1×/日またはAczone(商標)1×/日+MetroGel(登録商標)1×/日で処置された被験者は最も大きなベースラインからの平均減少率を示し(それぞれ55.3%および52.0%の平均病変部数減少)、一方、賦形剤対照群は41.9%の平均病変部数減少を示した。ダブソン1×/日群は、27.7%の平均病変部数減少を示し、ダブソン2×/日群は23.3%の平均病変部数減少を示した。

30

【0098】

サブグループ解析：病変部が20個以上の被験者

40

ベースライン時の病変部数が20個以上である被験者のサブグループをITT群とは独立して解析した。20個の病変部というカットオフは、中等度カテゴリーまたは重度カテゴリーのベースラインIGAで試験に参加した被験者におけるベースライン平均病変部数に最も近い数として選択した。このサブグループのサイズは比較的大きかった(ITT集団の42%)。

【0099】

このサブグループの場合、ベースライン平均炎症性病変部数は処置群にわたって28.4個～33.8個であり、全体的平均は32.1個だった。図5は、ベースライン時の病変部数が20個以上であったこの被験者サブグループに関するベースラインからの平均病変部数変化を表す。四角形は、賦形剤対照；三角形は、Aczone(商標)(ダブソン5%)2×/日；逆三角

50

形は、Aczone（商標）（ダブソン5%）1×/日；菱形は、MetroGel（登録商標）（メトロニダゾール1%）1×/日；丸は、Aczone（商標）1×/日+MetroGel（登録商標）1×/日。全ての処置群の被験者が、ITT集団に関する全体的平均減少よりも大きい、炎症性病変部数のベースラインからの平均減少を起こした。このサブグループでは、ダブソン2×/日群、MetroGel（登録商標）群、およびダブソン+MetroGel（登録商標）群が、12週までに最も大きな平均減少を起こした（それぞれ-15.5個、-15.5個、および-15.6個の病変部）。ダブソン1×/日群およびVC群は、それぞれ、-9.3個および-11.6個という病変部の平均減少を起こした。ダブソン2×/日群と賦形剤対照群を比較すると、他の承認処置薬（上述）に関する活性薬と賦形剤との差と同様に、ベースラインからの病変部数の平均減少の差は3.9個で、ダブソンの方が有効であった。

10

【0100】

図6は、下顎ラインより上に20個以上の炎症性病変部（丘疹および/または膿疱）を持つサブグループにおける炎症性病変部数のベースラインからの平均変化率を表す。全ての試験処置群に、病変部数のベースラインからの平均減少率が見られた。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone（商標）（ダブソン5%）2×/日；三角形は、Aczone（商標）（ダブソン5%）1×/日；濃色四角形は、MetroGel（登録商標）（メトロニダゾール1%）1×/日；丸は、Aczone（商標）1×/日+MetroGel（登録商標）1×/日。12週時点では、ダブソン2×/日、MetroGel（登録商標）1×/日、およびダブソン+MetroGel（登録商標）で処置された被験者は、最も大きなベースラインからの平均減少率を示し（それぞれ58.4%、46.6%および45.0%の病変部数減少）、一方、ダブソン1×/日群の被験者は、最も小さいベースラインからの平均減少率を示した（ベースラインから20.9%の病変部数減少）。賦形剤対照群におけるベースラインからの平均変化率は42.3%だった。

20

【0101】

IGA成績

IGAスコアおよびIGAに基づく成功率を、度数および百分率で要約した。成功率は、疾患重症度の5ポイント調査者包括的評価（IGA）尺度で、0（異常なし）または1（ほぼ異常なし）のスコア、およびベースラインから少なくとも2ポイントの改善を持つ被験者の比率と定義した。また、IGAに基づく成功率に関し、各処置群について、およびVCと各薬物処置群との差について、95%信頼区間を算出した。

30

【0102】

ベースライン時点で、大半の被験者は中等度のIGAスコアを持っていた（全被験者中、合わせて62%）。IGAスコアの分布は、全ての試験処置について、2週時点で早くも改善の方向にシフトして、中等度または重度のスコアを持つ被験者の百分率が減少し、軽度またはほぼ異常なしのスコアを持つ被験者の百分率が増加した。図7は、10個以上の炎症性病変部を持つ包括解析（ITT）集団における試験過程にわたるIGA成功率を示す。12週時点では、各群に登録された被験者のほぼ3分の1ないし半分が、異常なし（5.1%～19.7%）またはほぼ異常なし（25.0%～33.8%）のIGAスコアを持っていた。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone（商標）（ダブソン5%）2×/日；三角形は、Aczone（商標）（ダブソン5%）1×/日；濃色四角形は、MetroGel（登録商標）（メトロニダゾール1%）1×/日；丸は、Aczone（商標）1×/日+MetroGel（登録商標）1×/日。

40

【0103】

図8に、10個以上の炎症性病変部を持つ包括解析（ITT）集団における12週時点でのIGA成功率を要約する。12週時点において、成功率はダブソン+MetroGel（登録商標）群で最も高く（39.5%）、ダブソン1×/日群で最も低かった（24.1%）。ダブソン2×/日群における成功率はダブソン1×/日群より高かったが、その成功率はVCに極めて近かった（それぞれ27.4%および27.5%）。併用処置群は、MetroGel（登録商標）単独群（32.5%）またはダブソン1×/日群（24.1%）のいずれよりも高い成功率を示した。

【0104】

サブグループ解析：病変部が20個未満の被験者

ベースライン時点で、病変部が20個未満である被験者の56%はIGAで中等度スコアを持

50

ち、41%はIGAで軽度スコアを持っていた。ベースライン時点で病変部が20個未満の被験者におけるIGAスコアの分布は、全ての試験処置について、12週間にわたって改善の方向にシフトした。図9は、病変部が20個未満であった被験者における試験過程にわたるIGA成功率を示す。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone（商標）（ダプソン5%）2×/日；三角形は、Aczone（商標）（ダプソン5%）1×/日；濃色四角形は、MetroGel（登録商標）（メトロニダゾール1%）1×/日；丸は、Aczone（商標）1×/日+MetroGel（登録商標）1×/日。12週時点では、各群に登録された被験者の約40%～60%が異常なし（4.0%～26.3%）またはほぼ異常なし（29.8%～42.0%）のIGAスコアを持っていた。

【0105】

サブグループ解析：病変部が20個以上の被験者

ベースライン時点では、病変部が20個以上である被験者の大半は、IGAで中等度スコアを持っていた（70%）。ITT解析と同様に、ベースライン時点で病変部が20個以上の被験者におけるIGAスコアの分布は、全ての試験処置について、2週時点でも早くも改善の方向にシフトして、中等度または重度のスコアを持つ被験者の百分率は減少し、軽度またはほぼ異常なしのスコアを持つ被験者の百分率は増加した。図10は、病変部が20個以上であった被験者における試験過程にわたるIGA成功率を示す。12週時点では、各群に登録された被験者のほぼ3分の1ないし半分が、異常なし（6.5%～13.2%）またはほぼ異常なし（17.2%～29.7%）のIGAスコアを持っていた。菱形は、賦形剤対照；薄色四角形は、Aczone（商標）（ダプソン5%）2×/日；三角形は、Aczone（商標）（ダプソン5%）1×/日；濃色四角形は、MetroGel（登録商標）（メトロニダゾール1%）1×/日；丸は、Aczone（商標）1×/日+MetroGel（登録商標）1×/日。

【0106】

図11に、このサブグループに関する12週時点でのIGF成功率を要約する。病変部が20個以上であった被験者のうち、12週時点では処置が成功していた被験者の百分率は、ダプソン+MetroGel（登録商標）群で最も高く（39.5%）、VC群で最も低かった（21.2%）。成功率は、ダプソン2×/日群（32.3%）が、ダプソン1×/日群（24.1%）またはVC群（21.2%）のいずれよりも高く、その差は、ダプソン2×/日処置群の方を有利とする11.1%に相当した。ダプソン+MetroGel（登録商標）群をMetroGel（登録商標）単独群と比較すると、成功率は併用処置群の方が高かった（29.7%に対して39.5%）。

【0107】

紅斑評価

紅斑評価スコアを度数および百分率で要約した。紅斑は、0日目（ベースライン）ならびに2週時点、4週時点、8週時点および12週時点において、表2に示す標準化された尺度に従って評価した。

【0108】

【表2】

紅斑評価

スコア	重症度	説明
0	なし	目に見える紅斑なし
1	軽度	顔面中央に限定されるかまたは顔面全体に広がるわずかな紅斑
2	中等度	顔面中央に限定されるかまたは顔面全体に広がる頗著な紅斑
3	重度	顔面中央に限定されるかまたは顔面全体に広がる重度紅斑または赤紫色

【0109】

ベースライン時点では、全ての被験者に少なくとも軽度の紅斑が存在し（16.5%～23.8%）、大半が中等度の紅斑を示した（60.0%～70.9%）。一般に紅斑スコアは試験中に改

10

20

30

40

50

善し、12週時点では被験者の4.8%～9.2%が紅斑を示さなかった。試験処置群間で紅斑スコアの分布に一貫した差はなかった。

【0110】

サブグループ解析：病変部が20個以上の被験者

病変部が20個以上である被験者のサブグループの場合、紅斑はベースライン時点で主に中等度だった。紅斑スコアの分布は、全ての処置群において、試験が進行するにつれて、改善に向かってシフトした。12週までに、各群の被験者の約半数は、ベースライン時点における主に中等度のスコア（58.1%～82.8%）から、紅斑なし（3.2%～9.1%）または軽度（31.6%～51.4%）のスコアまで改善していた。処置群間に一貫した差はなかった。

【0111】

毛細血管拡張評価

毛細血管拡張評価スコアを度数および百分率で要約した。毛細血管拡張は、0日目（ベースライン）ならびに2週時点、4週時点、8週時点および12週時点において、表3に示す標準化された尺度に従って評価した。

【0112】

【表3】

毛細血管拡張評価

スコア	重症度	説明
0	なし	目に見える毛細血管拡張なし
1	軽度	鼻に病変
2	中等度	鼻および眼窩下領域に病変
3	重度	鼻、眼窩下領域および顔面の他の領域に病変

【0113】

ベースライン時点で、毛細血管拡張は主として中等度であった（被験者の41.7%～57.5%）。毛細血管拡張は試験中に改善の方向にシフトし、これは毛細血管拡張が無いか軽度である被験者の百分率の増加、および毛細血管拡張が中等度または重度である被験者の百分率の減少によって示された。12週時点で、各群の被験者の約半数は毛細血管拡張がない（13.1%～19.7%）か軽度（34.2%～43.8%）であった。試験処置群間で毛細血管拡張スコアの分布に一貫した差はなかった。

【0114】

サブグループ解析：病変部が20個以上の被験者

ベースライン時点で、病変部が20個以上の被験者における毛細血管拡張スコアは主に、ダブソン2×/日群では軽度であり（51.6%）、他の処置群では中等度であった（48.3%～63.6%）。このパターンは12週時点でもなお顕著であったが、毛細血管拡張が中等度または重度である被験者の百分率は概して減少し、毛細血管拡張が軽度であるか存在しない被験者の百分率は概して増加した。

【0115】

有害事象

適用部位有害事象は、報告された有害事象の中で最もよく見られるタイプであった。大半の適用部位有害事象（乾燥、かゆみ、刺痛、および灼熱感）は、誘発された酒さの徴候および症状であり、表4に示す標準化された評価システムを使用してスコア化される。

【0116】

10

20

30

40

【表4】

局所症状評価（乾燥、かゆみ、刺痛、および灼熱感）

スコア	重症度	説明
0	なし	なし
1	軽度	わずかに知覚できる
2	中等度	明確に存在する
3	重度	顕著であり、強い

【0117】

10

最も頻度の高い適用部位有害事象は乾燥であった。その頻度は試験処置群間で同程度であり（32.5%～36.7%）、強度は典型的には軽度～中等度であった。他の適用部位有害事象は痛み（8.0%～29.1%）、灼熱感（10.7%～27.8%）、そう痒（8.0%～22.8%）、および紅斑（9.1%～13.9%）だった。これらの適用部位有害事象の頻度は、MetroGel（登録商標）単独またはMetroGel（登録商標）+ダプソンで処置した群では、賦形剤対照群またはダプソン単独処置群と比較して、数字上少なかった。どの群でも、適用部位の痛み、灼熱感、およびそう痒の強度は大部分が軽度であり、一方、適用部位紅斑の強度は大部分が中等度～重度だった。適用部位紅斑の重症度が酒さの他の徴候/症状と比較して高いことは、紅斑が基礎酒さ特徴の一部としてベースライン時点で存在していた（大部分が中等度だった）のに対し、他の局所的徴候および症状は大部分が存在しないか軽度であったことによって説明されうる。

20

【0118】

皮膚障害および皮下障害は、12.0%～20.8%の範囲の頻度で起こった。この頻度は、MetroGel（登録商標）群（20.8%）の方が、他の群（12.0%～17.7%）と比べて高かった。毛細血管拡張（被験者の基礎酒さの一部であったベースライン毛細血管拡張の悪化として報告された）が、1%を上回る頻度（10.8%～14.3%）で起こった唯一の有害事象だった。毛細血管拡張の発生率は、MetroGel（登録商標）またはMetroGel（登録商標）+ダプソンで処置された群の方が、賦形剤処置群またはダプソン単独処置群よりもわずかに高かった。

30

【0119】

血漿中ダプソンレベル

血漿中のダプソンならびに代謝産物N-アセチルダプソンおよびN-ヒドロキシルアミンダプソンの量を、試験のベースライン時、2週時点、4週時点、および12週時点において測定した。ダプソンおよび代謝産物の平均血漿中濃度は、Aczone（商標）を使用した試験処置群において、試験中に測定したどの時点でも低かった。最も高い平均血漿中濃度は2週時点で観察され、その時点で、被験者の平均ダプソン濃度は、Aczone（商標）2×/日群、Aczone（商標）1×/日群、およびAczone（商標）+MetroGel群において、それぞれ10.6ng/mL、7.0ng/mL、および6.1ng/mLであった。ある被験者中に観察されたダプソンの最高血漿中濃度は、2週時点における87.43ng/mLであった（Aczone（商標）2×/日群）。N-アセチルダプソンの血漿中濃度も2週時点が最も高かった（Aczone（商標）2×/日群、Aczone（商標）1×/日群、および併用群において、それぞれ4.9、3.1、および2.9ng/mLの平均値）。ダプソンの血液毒性に関連する主要因子であると考えられるヒドロキシルアミン代謝産物の血漿中濃度は、親化合物よりはるかに低かった（全てのAczone（商標）処置群において平均値<1ng/mLであり、Aczone（商標）2×/日群のある被験者における最高値は6.7ng/mLだった）。

40

【0120】

Aczone（商標）とMetroGelの組み合わせで処置された被験者では、ダプソンおよび代謝産物の血漿中レベルは、同量のAczone（商標）単独（1×/日）で処置された被験者と同じか、それより低かった。これは、これら2つの薬物の間に薬物動態的相互作用がないことを示唆している。

50

【0121】

G6PD欠損症を持つ被験者は、経口ダブソノン使用後にダブソノン関連血液毒性を生じるリスクが高いことが知られている。この試験にはG6PD欠損症を持つ被験者が1人登録され、Aczone（商標）（1×/日）で処置された。2週時点、4週時点および12週時点で測定したところ、その被験者の血漿中ダブソノンレベルはおよそ11～12ng/mLであり、ヒドロキシルアミンレベルは<1ng/mLであった。その被験者の検査値は、試験期間にわたってベースラインからの変化を示さなかった。ただ、4週時点での非空腹時血中グルコースのわずかな上昇と、2週時点および4週時点での単球数のわずかな減少が見られたが、これらは臨床的に有意であるとは見なされなかった。どの血液学的パラメーターにも変化はなかった。さらにまた、全身性ダブソノン毒性を示す有害事象も報告されず、この被験者について報告されたのは、軽度な一過性の適用部位有害事象だけであった。

【0122】

ダブソノンおよびその代謝産物への全身性曝露は、試験中のいずれの時点でも低かった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、網状赤血球数、総ビリルビン、ハプトグロビン、およびLDHについては、ベースラインと12週時点の間で、全ての処置群にわたって同様の平均値が示された。試験中はどの化学的パラメーターまたは血液学的パラメーターにも、総合的变化は観察されなかった。これらの知見は、局所外用ダブソノン使用による全身性有害事象の発生率が低いことを示し、局所外用ダブソノン、また、MetroGel（登録商標）と組み合わせたダブソノンを、丘疹膿疱性酒さ患者に使用することの安全性を裏付けている。

【0123】

考察

丘疹膿疱性酒さ患者の処置におけるダブソノンの効力を調べた。2つのダブソノン単独投薬レジメン（1×/日および2×/日）と、ダブソノン+MetroGel（登録商標）レジメン（1×/日）を使用した。この試験では、2×/日で適用されるダブソノン賦形剤（VC）と、MetroGel（登録商標）単独（1×/日の適用）とを対照とした。

【0124】

ベースライン特徴は、ベースライン時に重度毛細血管拡張を持つ患者の百分率のばらつきが大きかった点を除けば（賦形剤群およびMetroGel（登録商標）群では6%、ダブソノン2×/日群および1×/日群ではそれぞれ20%および15%、そしてダブソノン+MetroGel（登録商標）群では17%）、試験処置群間で概して類似していた。

【0125】

全ての処置群が病変部数のベースラインからの平均減少を起こした。12週時点では、MetroGel（登録商標）単独またはダブソノン+MetroGel（登録商標）で処置された被験者が、病変部数のベースラインからの最も大きな平均減少を起こし（それぞれ-11.3個および-11.4個の病変部）、一方、ダブソノン1×/日群の被験者がベースラインからの最も小さな平均減少を起こした（-5.7個の病変部）。ダブソノン2×/日群におけるベースラインからの平均変化（-8.0個の病変部）はダブソノン1×/日群よりも大きかったが、賦形剤対照（VC）群（-8.3個の病変部）と同程度だった。

【0126】

5ポイントIGA尺度で少なくとも2ポイントの改善を伴う異常なしまたはほぼ異常なしのスコアと定義される成功率は、ダブソノン2×/日で処置された被験者（27.4%）の方がダブソノン1×/日で処置された被験者（24.1%）よりも高い成功を示したが、VC（27.5%）との差はなかった。ダブソノン+MetroGel（登録商標）の併用処置による成功率は、MetroGel（登録商標）単独よりも高かった（成功率は32.5%に対して39.5%）。

【0127】

紅斑および毛細血管拡張は、標準化された4ポイント評価システムを使用して評価した。12週までに全ての試験処置群において、紅斑と毛細血管拡張はどちらも、大きくはないものの改善された。処置群間で紅斑および毛細血管拡張に明白な差はなかった。

【0128】

10

20

30

40

50

サブグループ解析：ベースライン時の病変部が20個以上の被験者

病変部が20個以上の被験者においては、炎症性病変部数のベースラインからの平均減少は、全ての処置群で、炎症性病変部数10個以上のITT集団および20個未満のサブグループにおける全体的平均減少よりも大きかった。軽度な疾患は重度な疾患と比較して同等なまたはそれより改善された処置結果を示すと予想されるだろうから、この結果は意外であった。病変部が20個以上の被験者サブグループでは、ダプソン2×/日群、MetroGel（登録商標）群、およびダプソン+MetroGel（登録商標）群が、12週までに最も高い平均減少を起こした（それぞれ-15.5個、-15.5個、および-15.6個の病変部で、これはそれぞれ病変部のベースラインからの58.4%、46.6%および45.0%の低減に相当する）。12週時点で、VC群は-11.6個という病変部の平均減少（42.3%の減少）を起こし、ダプソン1×/日群は-9.3個という病変部の平均減少（ベースラインからの病変部の20.9%の減少）を起こした。ダプソン2×/日群とVC群とを比較すると、ベースラインからの平均減少には、ダプソンの方をより有効とする病変部3.9個分の差があった。

10

20

【0129】

病変部20個以上のサブグループでは、12週時点における成功率がダプソン+MetroGel（登録商標）群において最も高く（39.5%）、VC群において最も低かった（21.2%）。成功率は、ダプソン2×/日群（32.3%）がダプソン1×/日群（24.1%）またはVC群（21.2%）のいずれよりも高く、その差はダプソン2×/日処置群の方が有効とする11.1%に相当した。ダプソン+MetroGel（登録商標）群とMetroGel（登録商標）単独群を比較すると、併用処置の方が成功率が高かった（29.7%に対して39.5%）。

【0130】

ダプソンおよびその代謝産物への全身性曝露は、試験のいずれの時点でも低かった。丘疹膿疱性酒さを持つ被験者において、ダプソンによる処置は安全であり、忍容性が高かった。大半の有害事象は適用部位で起こり、軽度であり、一過性であった。全身性有害事象はまれであり、概ね、普通の風邪またはインフルエンザの兆候であった。最も頻度の高い有害事象は、乾燥、痛み、灼熱感、そう痒および紅斑を含む適用部位事象であり、これらは酒さの既知の徴候および症状もある。

【0131】

参考文献

1. Bikowski JB, Goldman MP. Rosacea: where are we now? *J Drugs Dermatol.* 2004 May-Jun;3(3):251-61.
2. Bormann G, Gaber M, Fischer M, and Marsch WC. Dapsone in Rosacea Fulminans. *J Eur Acad Derm.* 2001;15:465-467
3. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. *Br J Ophthalmol.* 1953;65:458.
4. Bose SK. Association of Melkersson-Rosenthal Syndrome with Rosacea. *J Derm.* 1996;23:902-904. 10
5. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005;210(2):100-8.
6. Coleman MD, Pahal KK, Gardiner JM. The effect of acetylation and deacetylation on the disposition of dapsone and monoacetyl dapsone hydroxylamines in human erythrocytes in-vitro. *J Pharm Pharmacol.* 1996 Apr;48(4):401-6.
7. Coleman MD, Smith JK, Perris AD, Buck NS, Seydel JK. Studies on the inhibitory effects of analogues of dapsone on neutrophil function in-vitro. *J Pharm Pharmacol.* 1997 Jan;49(1):53-7. 20
8. Dahl, MV. Rosacea subtypes: a treatment algorithm. *Cutis.* 2004;74 (suppl 3):21-27.
9. DeGowin RL. A review of therapeutic and hemolytic effects of dapsone. *Arch Intern Med.* 1967 Aug;120(2):242-8.
10. Del Rosso JQ, Wolf JE, Jr., Leyden J, Millikan LE, Odom RB, Shalita A. The treatment of rosacea. *Cutis.* 2004;73(1 Suppl):34-6. 30
11. Finacea® (アゼライン酸ゲル), 15%. 添付文書. Intendix, May 2005.
12. Jenkins MA, Brown SI, Lempert SL, et al. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol.* 1979;88:618-622.
13. Jollow DJ, Bradshaw TP, McMillan DC. Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Review.* 1995;27:107-124.
14. Khokhar O, Khachemoune A. A case of granulomatous rosacea: sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that affect the face. *Dermatol Online J.* 2004 Jul 15;10(1):6. 40

15. Krause MH, Torricelli R, Kundig T, Trueb RM, Hafner J. Dapsone in granulomatous rosacea [ドイツ語]. *Der Hautarzt*. 1997;48(4):246-248.
16. MetroGel® (メトロニダゾールゲル), 1.0%. 添付文書. Galderma Laboratories, June 2005.
17. Nase G. New Rosacea Treatments Offer Hope to Rosacea Sufferers. *Dermatology Times*, August 1, 2005
(http://www.drnase.com/articles_future_treatments.htm) 10
18. Oracea™ (ドキシサイクリン, USPカプセル), 40 mg. 添付文書. CollaGenex. May 2006.
19. Pelle MT. Rosacea therapy update. *Adv Dermatol*. 2003;19:139-170.
20. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13:67-71.
21. Ross CM. The treatment of acne vulgaris with dapsone. *Br J Dermatol*. 1961 Oct;73:367-70. 20
22. Shalita A, Leyden J. Mechanism-based selection of pharmacologic agents for rosacea. *Cutis*. 2004;73(1 Suppl):15-18.
23. Sibenge S and Gawkrodger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:590-593.
24. Starr PAH, McDonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med*. 1969;62:9. 30
25. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. 1: *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Dec;15(6):499-502.
26. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):836-45. 40
27. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584-7.

28. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):907-912.

29. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:420-34;

【 0 1 3 4 】

全ての刊行物、特許および特許出願は参考により本明細書に組み込まれる。本明細書では、本発明をいくつかの好ましい実施形態について説明し、説明のために多くの詳細な記述を行ったが、本発明には他の実施形態も可能であること、本明細書に記載した詳細は本発明の基本的原理から逸脱することなくかなり変更しうることは、当業者には明白であるだろう。

10

【図1】

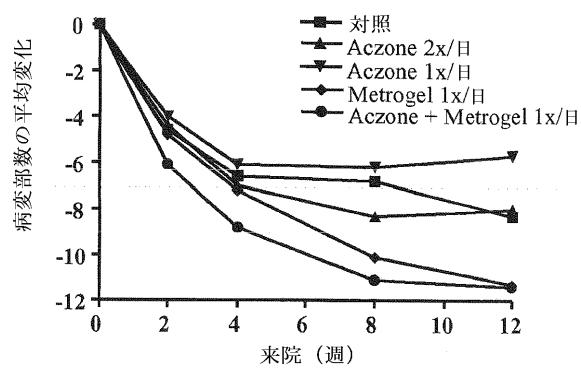


FIG. 1

【図2】

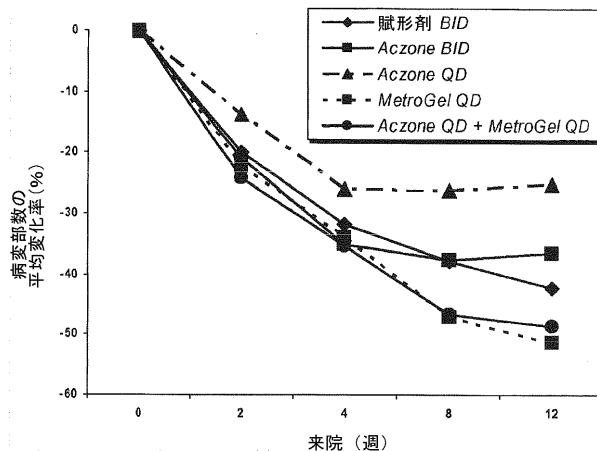


FIG. 2

【図3】

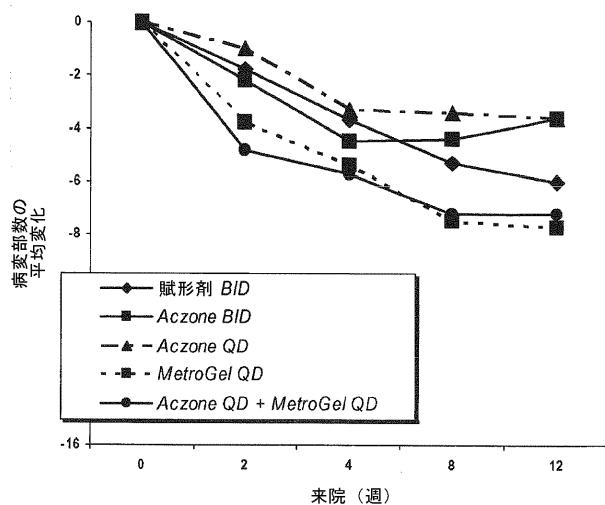


FIG. 3

【図4】

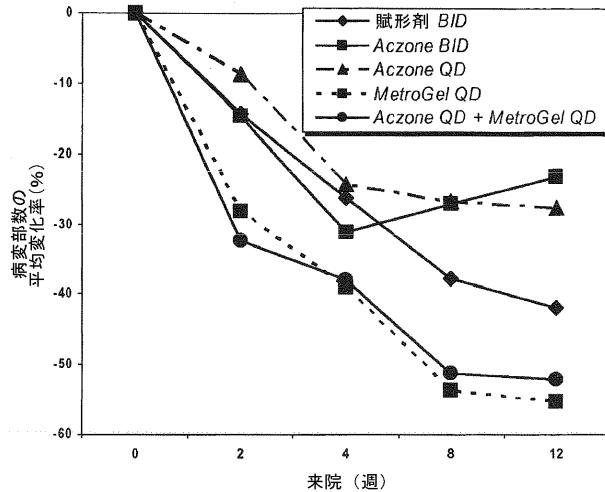


FIG. 4

【図5】

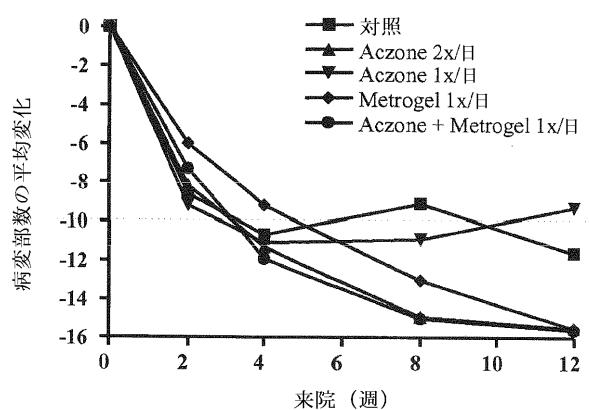


FIG. 5

【図6】

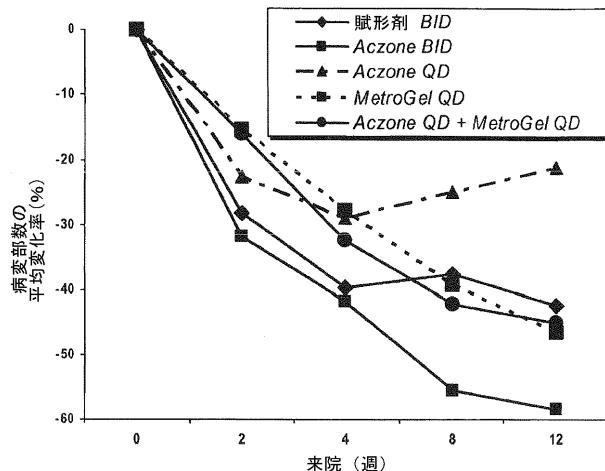


FIG. 6

【図7】

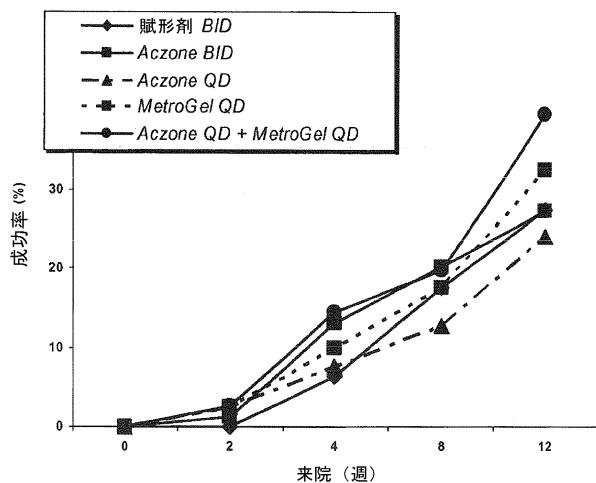


FIG. 7

【図8】

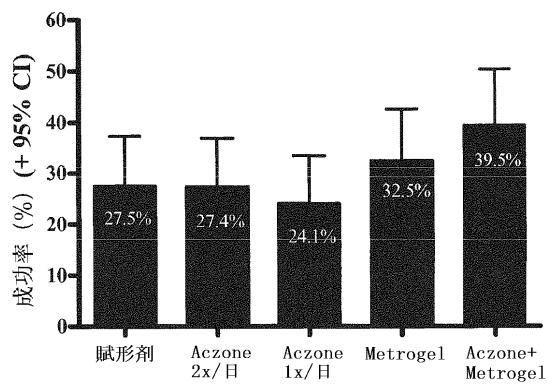


FIG. 8

【図9】

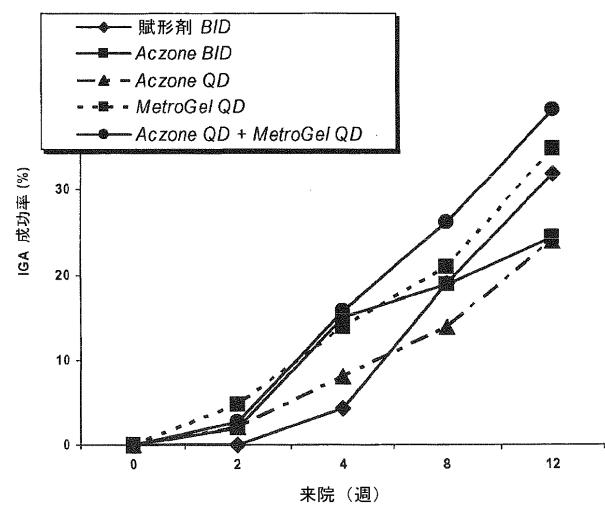


FIG. 9

【図10】

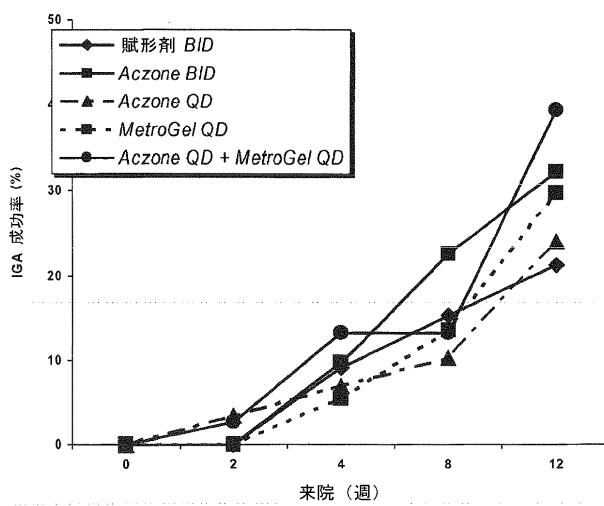


FIG. 10

【図 11】

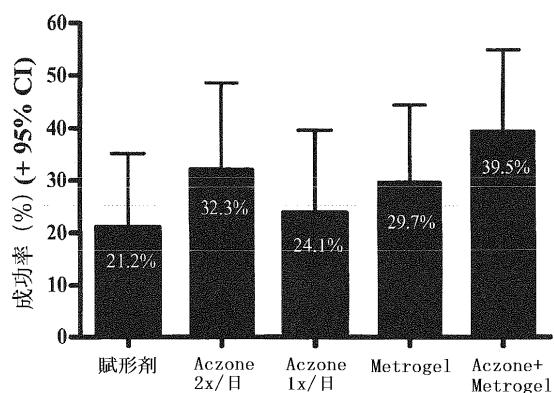


FIG. 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/02549
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 8/02 (2008.04) USPC - 424/401 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) IPC(8) - A61K 8/02 (2008.04) USPC - 424/401		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - A61K 8/02 (2008.04) USPC - 424/401, 514/170, 174, 646 - search terms below		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Scholar, WIPO, PubMed Search terms - Dapsone, acne, rosacea, metronidazole, topical, papulopustular, ocular		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0122435 A1 (OSBORNE) 31 May 2007 (31.05.2007), esp para [0013], [0034], [0001]	1-89 and 91-96
Y	"UPDATE ON THE TREATMENT OF ROSACEA, A BASIC GUIDE TO CURRENT APPROACHES.", John Wolf, PRESENTATIONS FROM THE WINTER CLINICAL DERMATOLOGY CONFERENCE HELD IN MAUI, HAWAII, JANUARY 13 -17, 2006. From: http://www.skinandaging.com/supplements/pdf/wcd_1106.pdf retrieved on 22 May 2008	1-89 and 98-99
X -	US 2007/0281984 A1 (DOLFI et al) 06 December 2007 (06.12.2007), esp para [0010], [0037], [0038]	90 2-10, 20-22, 25-33, 43-45, 48-49, 51-52, 55-56, 58-64, 66-73, 75-82, 85-89 and 91-96
Y	"Two Randomized Studies Demonstrate the Efficacy and Safety of Dapsone gel, 5% for the Treatment of Acne vulgaris" Z. Draelos, et al. J Am Acad Dermatology. March 2007. Vol 56, No 3, pages 439, e1 - 439 e10. esp Table II, Figure 3, Figure 3c	4-9, 28-33, 55-56, 59-64, 67-70, 72-73, 75-78, 81-82, 85-89 and 91-96
X -	WO 2005/016296 A1 (LATHROP et al) 24 February 2005 (25.02.2005), esp (page 1, In 25-28), and (page 1, In 25-28)	97,100 98-99
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "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 15 May 2008 (15.05.2008)		Date of mailing of the international search report 11 JUN 2008
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, 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 ジョン・スティーブン・ギャレット

アメリカ合衆国 8 0 2 5 2 コロラド州フォート・コリンズ、シルバー・ムーン・レイン 7 1 1 3 番

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA22 AA24 BB24 BB31 CC10 CC18 DD30 DD39
 DD45 EE09 EE47
 4C086 AA01 AA02 BC38 BC42 MA02 MA03 MA05 MA13 MA23 MA28
 MA58 MA63 NA05 NA10 ZA33 ZA89 ZC75