

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5747391号  
(P5747391)

(45) 発行日 平成27年7月15日(2015.7.15)

(24) 登録日 平成27年5月22日(2015.5.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22

請求項の数 18 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-500520 (P2013-500520)
(86) (22) 出願日	平成23年3月25日 (2011.3.25)
(65) 公表番号	特表2013-523611 (P2013-523611A)
(43) 公表日	平成25年6月17日 (2013.6.17)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/054596
(87) 国際公開番号	W02011/117377
(87) 国際公開日	平成23年9月29日 (2011.9.29)
審査請求日	平成24年10月23日 (2012.10.23)
(31) 優先権主張番号	61/282,754
(32) 優先日	平成22年3月26日 (2010.3.26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	599045604 ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロ ップメント フランス・06410・ピオ・2400・ ルート・デ・コール・レ・タンプリエール
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(72) 発明者	マイケル・グレイバー アメリカ合衆国・ニュージャージー・08 648・ローレンスヴィル・パルム・コー ト・30103

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 紅斑の安全かつ有効な治療のための改善された方法および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療で使用するための、0.4重量%~0.6重量%のプリモニジン、5.0%(w/w)~30.0%(w/w)の少なくとも1種のポリオールおよび薬学的に許容される担体を含む局所用ゲル組成物であって、前記紅斑または前記症状の影響を受けている皮膚領域への前記局所用ゲル組成物の局所投与が、 $54 \pm 28 \text{pg/mL}$ 以下の平均 $C_{\text{max}}$ および $568 \pm 277 \text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ 以下の平均 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する、局所用ゲル組成物。

【請求項2】

前記紅斑が、酒さの紅斑である、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項3】

前記治療が、前記対象に、紅斑またはそれに関連する症状のための少なくとも1種のさらなる治療および投薬するステップをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記局所投与が、前記局所用ゲル組成物を、前記皮膚領域に1日に1回投与する、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記治療が、前記皮膚領域への前記局所用ゲル組成物の前記局所投与が、CEAおよびPSA尺度の両方において評価される12時間の成功プロファイルにより測定されて、ビヒクル対照と比較して、酒さに関連する顔面紅斑の顕著により多くの低減をもたらす、前記12時間

20

の成功プロファイルが、前記紅斑または前記症状の1グレードの改善の目に見える効果および1時間～8時間の前記紅斑または前記症状の2グレードの改善を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記12時間の成功プロファイルが、前記紅斑または前記症状の1グレードの改善の目に見える効果および3時間～6時間の前記紅斑または前記症状の2グレードの改善を含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記局所用ゲル組成物が、  
0.20%(w/w)～4.0%(w/w)のゲル化剤  
をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項8】

前記局所用ゲル組成物が、酒石酸プリモニジン0.5重量%を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記局所用ゲル組成物が、0.50%(w/w)～2.0%(w/w)のカルボマーを含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項10】

前記カルボマーが、カルボマー934P、Carbopol(登録商標)974P、およびCarbopol(登録商標)980からなる群から選択される、請求項9に記載の組成物。

20

【請求項11】

前記局所用ゲル組成物が、0.04%(w/w)～0.08%(w/w)の水分散性形態の二酸化チタンをさらに含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項12】

前記局所用ゲル組成物が、安息香酸ナトリウム、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、イミダゾリジニル尿素およびジアゾリジニル尿素からなる群から選択される保存剤をさらに含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項13】

前記局所用ゲル組成物が、グリセリンおよびプロピレングリコールのうちの少なくとも1種を含む、請求項7に記載の組成物。

30

【請求項14】

対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するための、包装されている製品を製造する方法であって、

(1)0.4重量%～0.6重量%のプリモニジンおよび薬学的に許容される担体を含む局所用組成物を得るステップと；

(2)安全かつ有効な治療を達成するために前記紅斑または前記症状の影響を受けている皮膚領域に前記局所用組成物を局所投与するための指示を考案するステップと、

(3)一体化された包装中に前記局所用組成物および前記指示を提供するステップとを含み、前記局所投与が、 $54 \pm 28 \text{ pg/mL}$ 以下の平均 $C_{\text{max}}$ および $568 \pm 277 \text{ pg}\cdot\text{hr/mL}$ 以下の平均 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する、方法。

40

【請求項15】

対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するための局所用ゲル組成物であって、

0.4%(w/w)～0.6%(w/w)のプリモニジン；

0.20%(w/w)～4.0%(w/w)のゲル化剤；および

5.0%(w/w)～30.0%(w/w)の少なくとも1種のポリオール

を含み、前記紅斑または前記症状の影響を受けている皮膚領域への前記局所用ゲル組成物の局所投与が、 $54 \pm 28 \text{ pg/mL}$ 以下の平均 $C_{\text{max}}$ および $568 \pm 277 \text{ pg}\cdot\text{hr/mL}$ 以下の平均 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する、局所用ゲル組成物。

【請求項16】

50

酒石酸ブリモニジン0.5重量%を含む、請求項15に記載の局所用ゲル組成物。

【請求項17】

0.50%(w/w)～2.0%(w/w)のカルボマーを含む、請求項15に記載の局所用ゲル組成物。

【請求項18】

グリセリンおよびプロピレングリコールのうち少なくとも1種を含む、請求項15に記載の局所用ゲル組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、2010年3月26日出願の米国仮特許出願第61/282,754号に対する35U.S.C § 119(e)による優先権を有している。

【背景技術】

【0002】

紅斑は、皮膚の赤みによって特徴付けられる皮膚状態である。紅斑は、任意の皮膚損傷、感染、または炎症とともに生じる。紅斑はまた、薬物療法、不健康または情動に対する反応として生じる可能性もある。紅斑はさらに、現在不明の理由のために生じることもある。紅斑は、治療が困難である。紅斑のために現在利用可能な治療は、主として、基礎疾患を治療し、既知の誘因を回避する。これらの治療の有効性は、特に原因不明の紅斑について、限定されている。

【0003】

選択的 2-アドレナリン作動薬であるブリモニジンは、1996年のその承認以来、緑内障および高眼圧症(OHT)の治療において眼圧(IOP)を低下させるために、単剤療法または補助療法のいずれかとして使用されてきた。ブリモニジン療法と関連する最もよく起こる副作用は、ドライマウス、疲労感/眠気、頭痛、軽度の充血、かすみ目および異物感である。高血圧、動悸および失神が、ブリモニジンによる眼の治療を伴う臨床試験において3%未満の患者によって報告されている。World Wide Web: pswi.org/professional/pharmaco/brimonidine.pdfのMcGhie、Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin、2001年5月/6月、およびその中の参考文献を参照されたい。緑内障または高眼圧症を有する患者における用量範囲探索試験の結果は、0.5%(w/w)は、治療の初期段階においてより高い効力を有するが、0.5%(w/w)および0.2%(w/w)は、治療の2週間後に同様の効力を有し、0.5%(w/w)は、0.2%(w/w)よりも多くの全身および眼の副作用を有することを示した。例えば、Walters、Survey of Ophthalmology、1996、41: S19-S26)を参照されたい。0.2%(w/w)ブリモニジンを含む眼科用製剤は、緑内障および高眼圧症を治療するための慢性の適用に使用されてきたが、0.5%(w/w)ブリモニジンを含む眼科用製剤は、術後の眼圧急上昇を予防するための急性期療法のみで使用されてきた。0.2%(w/w)ブリモニジンの眼への適用と関連する様々な眼および全身の副作用を低減するために、より低濃度、例えば、0.15%(w/w)または0.1%(w/w)のブリモニジンを含む眼科用製剤が、眼への慢性適用のために、その後開発され、使用されている。

【0004】

ブリモニジンは、酒さによって引き起こされる紅斑の治療において有用であることが報告されている。例えば、DeJovinらの米国特許出願公開第10/853,585号を参照されたい。安全性を保証し、許容できない副作用を回避するために、以前の臨床試験は、紅斑を治療するために「高い」投薬量として0.2%(w/w)酒石酸ブリモニジンを使用した。TheobaldらのUS2009/0061020を参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第10/853,585号

【特許文献2】US2009/0061020

10

20

30

40

50

## 【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】World Wide Web: pswi.org/professional/pharmaco/brimonidine.pdfのMcGhie、Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin、2001年5月/6月

【非特許文献2】Walters、Survey of Ophthalmology、1996、41: S19-S26

【非特許文献3】BERGEら、66 J. PHARM. SCI. 1~19(1977)

【非特許文献4】REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577~1591、1672~1673、866~885(Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)

【非特許文献5】Ghosh, T. K.ら、TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS(1997)

10

【非特許文献6】REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517~1518(Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)

【非特許文献7】Ofer IIIら、「Gels and Jellies」、Encyclopedia of Pharmaceutical Technologyの1327~1344ページ、第3巻(Swarbrickら編、Marcel Dekkerより出版、2002)

【非特許文献8】Pena、「Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing」、Topical Drug Delivery Formulationsの381~388ページ(Osborneら編、Marcel Dekker, Inc.より出版、1990)

## 【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0007】

本発明において、驚くべきことに、紅斑または関連する症状の影響を受けている皮膚領域へのプリモニジンの局所投与は、プリモニジンの眼への局所適用よりも顕著に少ないプリモニジンへの全身曝露をもたらすことが発見された。全身曝露はプリモニジンの適用される用量とともに増加するが、統計分析は、全身曝露の増加( $C_{max}$ )が用量に比例しない、例えば、平均 $C_{max}$ の増加が用量の増加よりもはるかに少ないことを示すことが見出された。プリモニジンの眼への局所適用とは異なり、0.2%より高い(w/w)プリモニジンの、紅斑または関連する症状の影響を受けている皮膚領域への局所投与が、長時間にわたり観察できる有効性の低下なく効力の増加をもたらすこともまた発見された。許容できない薬物に関連する有害事象は、試験されたプリモニジンのより高濃度の治療で観察されなかった。

30

【0008】

したがって、これにより、約0.3%(w/w)~約10%(w/w)などのより高濃度のプリモニジンを、紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療のための改善された方法および組成物において使用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

一般的な一態様において、本発明の実施形態は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供する方法に関する。本方法は、紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域に、約0.3重量%~約10重量%のプリモニジンおよび薬学的に許容される担体を含む局所用組成物を局所投与するステップを含み、前記局所投与は、約 $54 \pm 28$  pg/mL以下の平均 $C_{max}$ および約 $568 \pm 277$  pg·hr/mL以下の平均 $AUC_{0-24hr}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する。

40

【0010】

別の一般的な態様において、本発明の実施形態は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療のための包装された製品を製造する方法に関する。本方法は、

(1)約0.3重量%~約10重量%のプリモニジンおよび薬学的に許容される担体を含む局所用組成物を得るステップと;

(2)安全かつ有効な治療を達成するために紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域に前記局所用組成物を局所投与するための指示を考案するステップと、

50

(3)一体化された包装中に前記局所用組成物および前記指示を提供するステップとを含み、前記局所投与は、約 $54 \pm 28$ pg/mL以下の平均 $C_{max}$ および約 $568 \pm 277$ pg.hr/mL以下の平均 $AUC_{0-24hr}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する。

【0011】

別の一般的な態様において、本発明の実施形態は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するための局所用ゲル組成物に関する。局所用ゲル組成物は、

約0.3%(w/w)～約10.0%(w/w)のプリモニジン；

約0.20%(w/w)～約4.0%(w/w)のゲル化剤；および

約5.0%(w/w)～約30.0%(w/w)の少なくとも1種のポリオール

を含み、紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域への前記局所用ゲル組成物の局所投与は、約 $54 \pm 28$ pg/mL以下の平均 $C_{max}$ および約 $568 \pm 277$ pg.hr/mL以下の平均 $AUC_{0-24hr}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する。

【0012】

好ましい一実施形態において、本発明の実施形態において使用されるまたは包含される局所用組成物は、約0.4%(w/w)～約0.6%(w/w)の酒石酸プリモニジンを含む。

【0013】

別の好ましい実施形態において、紅斑は酒さの紅斑である。

【0014】

本発明の別の態様、特徴および利点は、発明の詳細な説明およびその好ましい実施形態および添付の特許請求の範囲を含む以下の開示から明らかとなるであろう。

【0015】

前述の概要、ならびに以下の発明の詳細な説明は、添付の図面とともに読まれればよりよく理解されるであろう。発明を例示する目的のために、現在のところ好ましい実施形態が図面において示されている。しかしながら、本発明は図面によって限定されないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】包括解析(ITT)集団における、LOCF法(最終観測値で欠測値を代用する方法)を使用した、初回治療後1日目、15日目および29日目の複合的成功を説明する図である。

【図2】ITT集団における、LOCF手法を使用した、初回治療後1日目、15日目および29日目のCEA成功を説明する図である。

【図3】ITT集団における、LOCF手法を使用した、初回治療後1日目、15日目および29日目のPSA-5成功を説明する図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

様々な出版物、論文および特許が、背景においておよび明細書全体にわたって引用または記載されており、それらの参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書において含まれている文書、行為、材料、デバイス、物品などの論考は、本発明に関する状況を提供することを目的とする。そのような論考は、開示または特許請求されている任意の発明に関して、これらの事項のいずれかまたはすべてが従来技術の部分を形成するという承認ではない。

【0018】

別途定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。そうでなければ、本明細書において使用されている特定の用語は、本明細書に記載されている意味を有する。本明細書において引用されているすべての特許、特許出願公開および公開は、本明細書中に完全に記載されている場合と同様に参照により組み込まれる。本明細書においておよび添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈により別途明確に規定されない限り、複数の参

10

20

30

40

50

照を含むことに留意しなければならない。

【0019】

本明細書において使用される場合、「紅斑またはそれに関連する症状」は、任意のタイプまたは分類の、酒さに関連するまたは酒さの結果として生じる異常な皮膚の赤み、例えば、酒さを有する患者における紅斑またはそれに関連する症状を包含することが意図される。酒さの主な症状は、患者の頬、鼻、顎先および額に一般に影響を及ぼす皮膚障害である紅斑である。

【0020】

「紅斑またはそれに関連する症状」という用語は、軽度から重度の、異なる程度またはグレードの紅斑またはそれに関連する症状を包含する。

10

【0021】

例えば、紅斑またはそれに関連する症状は、臨床医による評価スコア(Clinician's Erythema Assessment Score)(CEA)に基づいて、0~4の尺度(0は、紅斑の徴候のないきれいな皮膚である;1は、ほぼきれいだが、わずかな赤みがある;2は、軽度の紅斑であり、はっきりとした赤みがある;3は、中等度に赤い;および4は、重度の赤みがある)で臨床医が評価することができる。

【0022】

紅斑またはそれに関連する症状はまた、患者による自己評価(Patient's Self Assessment)(PSA、本明細書においてまたPSA-5とも呼ばれる)に基づいて、0~4の尺度(0は、赤みがない;1は、非常に軽度の赤みがある;2は、軽度の赤みがある;3は、中等度の赤みがあり、4は、重度の赤みがある)で患者が評価することもできる。

20

【0023】

本開示を考慮して、紅斑の影響を受けているまたは紅斑の影響を受けやすい皮膚領域を、任意の診断徴候または当技術分野において既知の手段を使用して、特定することができ、本発明の実施形態に従う方法によって治療することができる。

【0024】

治療の効力は、当技術分野において知られている方法を使用して測定することができる。例えば、効力は、CEA、PSAまたはCEAとPSAの組み合わせおよび改善の継続期間によって評価される改善のグレードによって測定することができる。

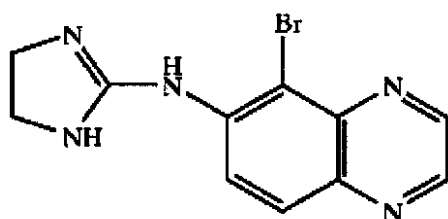
【0025】

本明細書において使用される場合、「プリモニジン」という用語は、式(I)

30

【0026】

【化1】



式(I)

40

【0027】

の構造を有する化合物(5-ブromo-キノキサリン-6-イル)-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-アミン、および酒石酸プリモニジンを含むがこれらに限定されない前記化合物の任意の薬学的に許容される塩を指す。

【0028】

「薬学的に許容される塩」という句は、本明細書において使用される場合、哺乳動物における局所使用のために安全かつ有効であり、所望される生物活性を有する、対象とする化合物の塩を意味する。薬学的に許容される塩は、指定されている化合物において存在する酸性基または塩基性基の塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素

50

酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucaronate)、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))を含むがこれらに限定されない。本発明において使用される特定の化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。適した塩基塩は、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、およびジエタノールアミン塩を含むがこれらに限定されない。薬学的に許容される塩についての総説に関しては、参照により本明細書に組み込まれる、BERG Eら、66 J. PHARM. SCI. 1~19(1977)、を参照されたい。

10

**【0029】**

「局所投与可能な組成物」、「局所用組成物」、または「局所用製剤」という用語は本明細書において使用される場合、本発明の実施形態による特定の化合物の局所送達のための、薬学的におよび/または化粧品として許容される任意の製剤または組成物を意味する。本発明の実施形態における局所投与のために使用することができる製剤の例示的な形態は、スプレー、ミスト、エアゾール、液剤、ローション、ゲル、クリーム、軟膏(ointment)、パスタ、軟膏(unguent)、乳剤および懸濁剤を含むがこれらに限定されない。

**【0030】**

20

本明細書において使用される「局所投与可能な組成物」という用語はまた、インプラント、注入、またはパッチとともに使用するための製剤などの局所的に適用される製剤および局所的に作用する製剤も包含する。

**【0031】**

局所投与可能な組成物の選択は、治療または予防しようとする症状の性質、投与しようとする特定の化合物および存在する別の添加剤の生理化学的特性、製剤中でのそれらの安定性、任意の所与の製剤の美観、利用可能な製造設備、および費用の制約を含むがこれらに限定されない、いくつかの因子に応じて決定する。

**【0032】**

本明細書において使用される場合、「組成物」という用語は、特定の量で特定の成分を含む製品、ならびに特定の量での特定の成分の組み合わせの結果として直接または間接的に生じる任意の製品を包含することが意図される。

30

**【0033】**

本明細書において使用される場合、「対象」という用語は、本発明の実施形態による化合物または局所用製剤が投与されるまたは投与された任意の動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。好ましくは、対象は、紅斑またはそれに関連する症状の治療または予防を必要としている、またはその観察もしくは実験の目的である。

**【0034】**

本明細書において使用される場合、「指示」という用語は、包装されている製品との関連において使用される場合、印刷物、録音、図形またはその明示されている使用についての包装されている製品の有用性を伝達するために使用することができる任意の別の表現媒体を含む。指示は、例えば、包装されている製品のための容器に添付するか、または容器内に含めることができる。

40

**【0035】**

本明細書において使用される場合、「治療」または「治療すること」という用語は、例えば、紅斑または症状の影響を受ける皮膚の赤みを軽減することまたはその開始を遅らせることによる、紅斑またはそれに関連する症状の改善、予防、または後退を指す。

**【0036】**

本明細書において使用される場合、「安全かつ有効な量のプリモニジン」は、対象に投与された場合に、許容できない薬物に関連する有害事象を引き起こさずに紅斑またはそれ

50

に関連する症状を治療するために有効なプリモニジンの量を意味する。

【0037】

本明細書において使用される場合、「許容できない薬物に関連する有害事象」、「許容できない薬物有害事象」、および「許容できない薬物有害反応」という句はすべて、提示されている薬物の使用と関連するまたはそれによって引き起こされる害または望ましくない結果を意味するものとし、この害または望ましくない結果は、非常な重大性に達するため、規制当局はその薬物を提示されている使用には許容できないとみなす。

【0038】

プリモニジン約0.3重量%～約10重量%を含む局所用組成物などの安全かつ有効な量のプリモニジンの、紅斑またはそれに関連する症状の影響を受けている皮膚領域への局所投与は、許容できない薬物に関連する有害事象を引き起こすことなく、紅斑またはそれに関連する症状の有効な治療を提供することが、本発明において発見された。例えば、漸増する濃度のプリモニジンを含む局所用組成物の、紅斑またはそれに関連する症状の影響を受けている皮膚領域への局所投与は、明らかな投薬量に応答する効力の増加および全身曝露の増加をもたらすことが発見された。しかしながら、統計分析は、全身曝露の増加( $C_{max}$ )は用量に比例せず、例えば、平均 $C_{max}$ の増加は用量の増加よりはるかに少ないことを示した。眼への局所適用とは異なり、影響を受けている皮膚領域へのより高濃度のプリモニジンの局所投与は、長時間にわたり観察できる効力の低下なく効力の増加をもたらすこともまた発見された。試験されたより高濃度のプリモニジンの治療で、許容できない有害事象は観察されなかった。試験されたすべての濃度およびレジメンによる紅斑またはそれに関連する症状の局所皮膚治療は、眼科用製品のラベルにおいて推奨されている通り適用される目薬による治療よりも顕著に低いプリモニジンへの全身曝露をもたらした。

【0039】

より高濃度、例えば、約0.3重量%～約10重量%のプリモニジンのそのような優れた臨床活性は、以前に報告されていない。プリモニジン0.5%(w/w)製剤で経時的な有効性の顕著な低下が見られ、より低濃度は、IOPを低下させる効力を維持しながら改善された忍容性をもたらすことから、はるかに低濃度、例えば、0.1重量%または0.15重量%のプリモニジンの慢性的使用が好ましいという、眼への適用において以前に報告されたプリモニジンの効力および安全性プロファイルを考慮すると特に、本発明の発見は、驚くべきかつ予想外のものである。

【0040】

したがって、一般的な一態様において、本発明の実施形態は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供する方法であって、紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域に、約0.3重量%～約10重量%のプリモニジンおよび薬学的に許容される担体を含む局所用組成物を局所投与するステップを含み、前記局所投与が、約 $54 \pm 28$  pg/mL以下の平均 $C_{max}$ および約 $568 \pm 277$  pg·hr/mL以下の平均 $AUC_{0-24hr}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する、方法に関する。平均 $C_{max}$ および平均 $AUC_{0-24hr}$ は、眼科用製品のラベルにおいて推奨されているように0.2%(w/w)酒石酸プリモニジン目薬を用いる眼科治療後のプリモニジンの血清または血漿プロファイルに相当する。

【0041】

本発明の一実施形態によれば、影響を受けている皮膚領域へ局所用製剤を局所投与すると、目に見える効果の開始、すなわち、紅斑または症状の少なくとも1グレードの改善がまず観察される。次いで、目に見える効果は、進行して最大の改善となり、これは、持続的な期間継続する紅斑または症状の2グレードの改善を含む。次いで、最大の改善は、減退して目に見える効果となり、次いでこれは消失する。紅斑または症状の改善のグレードは、臨床医による紅斑評価スコア(CEA)、患者による自己評価(PSA)、またはCEAとPSAの組み合わせによって評価することができる。

【0042】

本発明の一実施形態によれば、約0.3%(w/w)～約10%(w/w)のプリモニジンを含む局所用組成物の、紅斑またはそれに関連する症状の影響を受けている皮膚領域への局所投与は、

10

20

30

40

50



許容できない有害事象を引き起こすことなく、CEAおよびPSA尺度の両方において評価される12時間の成功プロファイルにより測定されて、酒さに関連する顔面紅斑の低減について、ビヒクル対照よりも顕著に有効な紅斑および症状の治療をもたらす。

【0043】

一実施形態において、12時間の成功プロファイルは、紅斑または症状の少なくとも1グレードの改善を含む。

【0044】

本発明の別の実施形態によれば、約0.3%(w/w)～約10%(w/w)のプリモニジンを含む局所用組成物の、紅斑またはそれに関連する症状の影響を受けている皮膚領域への局所投与は、許容できない有害事象を引き起こすことなく、CEAおよびPSA尺度の両方において評価される12時間の成功プロファイルにより測定されて、ビヒクル対照と比較して、酒さに関連する顔面紅斑の顕著により多くの低減をもたらした。

10

【0045】

本発明の一実施形態において、12時間の成功プロファイルは、紅斑または症状の1グレードの改善の目に見える効果および約1時間～約8時間の紅斑または症状の2グレードの改善を含む。本発明の実施形態によれば、2グレードの改善は、適用される用量、特定の対象、治療している紅斑の重症度および合併症などに応じて、例えば、少なくとも約6時間、少なくとも約5時間、少なくとも約4時間、少なくとも約3時間、少なくとも約2時間または少なくとも約1時間継続する。

【0046】

20

好ましい一実施形態において、前記12時間の成功プロファイルは、紅斑または症状の1グレードの改善の目に見える効果および約2時間～約7時間の紅斑または症状の2グレードの改善を含む。

【0047】

別の好ましい実施形態において、前記12時間の成功プロファイルは、紅斑または症状の1グレードの改善の目に見える効果および約3時間～約6時間の紅斑または症状の2グレードの改善を含む。

【0048】

さらに別の好ましい実施形態において、前記12時間の成功プロファイルは、紅斑または症状の1グレードの改善の目に見える効果および約2時間～約5時間の紅斑または症状の2グレードの改善を含む。

30

【0049】

好ましい一実施形態において、紅斑は酒さの紅斑である。

【0050】

本発明の一実施形態において、局所投与可能な組成物は、酒石酸プリモニジンなどのプリモニジン約0.3重量%、0.5重量%、1.0重量%、1.5重量%、2.0重量%、2.5重量%、3.0重量%、3.5重量%、4.0重量%、4.5重量%、5.0重量%、5.5重量%、6.0重量%、6.5重量%、7.0重量%、7.5重量%、8.0重量%、8.5重量%、9.0重量%、9.5重量%または10.0重量%を含む。

【0051】

本発明の別の実施形態において、局所投与可能な組成物は、酒石酸プリモニジンなどのプリモニジン約0.4重量%、約0.45重量%、約0.5重量%、約0.55重量%または約0.6重量%を含む。

40

【0052】

好ましい一実施形態において、局所用組成物は、酒石酸プリモニジン約0.5重量%などの、プリモニジン約0.5重量%を含む。

【0053】

紅斑またはそれに関連する症状を治療または予防するために、本開示を考慮して、本発明の局所投与可能な組成物は、当技術分野において知られている任意の従来の方法において、例えば、スポイト、アプリーケータースティック、もしくはコットンスワブによって、エアゾールアプリーケータを介してミストとして、皮内もしくは経皮パッチを介して、ま

50

たは本発明の製剤を影響を受けている領域に指、スポンジ、パッド、もしくはワイブで単に塗ることによって、影響を受けている領域に直接局所適用することができる。一般に、影響を受けている皮膚領域に適用される本発明の局所用製剤の量は、皮膚表面積1cm<sup>2</sup>当たり約0.0001g～約0.05g、好ましくは、皮膚表面積1cm<sup>2</sup>当たり0.002g～約0.005gの範囲である。典型的には、治療の期間中、1日当たり1回～4回の適用が推奨されている。

【0054】

本発明の好ましい一実施形態によれば、局所用組成物は、1日に1回、影響を受けている皮膚領域に局所適用される。

【0055】

本発明の方法は、紅斑を引き起こす基礎疾患を治療するために使用される医薬品、かゆみを制御するための抗ヒスタミン薬、抗生物質、コルチコステロイド、静脈内免疫グロブリン、アセトアミノフェンなどの、紅斑またはそれに関連する症状のための1種または複数の別の治療および医薬品と併用して使用することができる。

【0056】

別の医薬または治療は、活性成分または活性薬剤が、一緒に作用して紅斑およびそれに関連する症状を治療または予防することができるように、プリモニジンの投与と同時に、または連続してある時間間隔以内に、対象に投与することができる。例えば、別の医薬または治療およびプリモニジンを、同じまたは別個の製剤において、同じ時間または異なる時間に、すなわち、前または後に、投与することができる。任意の適した投与経路を用いて、さらなる治療または医薬品を送達することができる。

【0057】

本発明の別の態様は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するための、包装されている製品に関する。本方法は、

(1)約0.3重量%～約10重量%のプリモニジンおよび薬学的に許容される担体を含む局所用組成物を得るステップと;

(2)安全かつ有効な治療を達成するために紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域に前記局所用組成物を局所投与するための指示を考案するステップと;

(3)一体化された包装中に前記局所用組成物および前記指示を提供するステップとを含み、前記局所投与は、約54±28pg/mL以下の平均C<sub>max</sub>および約568±277pg.hr/mL以下の平均AUC<sub>0-24hr</sub>を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する。

【0058】

本発明の一実施形態において、局所用組成物は、スポイト、広口瓶、または任意の薬学的に適した材料で作られたエクステンデッドチップチューブなどの適した小さいオリフィス径を有するチューブなどの、1つの適した容器内に収容される。本発明の実施形態による局所用製剤は、プラスチックのスクイズボトルまたはチューブ中に詰められ、包装されてもよい。本発明の局所用製剤を包装するために適した容器施栓系は、例えば、Wheaton Plastic Products(1101 Wheaton Avenue、ミルビル、N.J. 08332)から市販されている。任意選択により、アプリケーションを、容器中にもしくは容器に取り付けて、または容器とは別々に提供することができる。

【0059】

本発明の一実施形態において、指示は、例えば、パンフレットまたは包装ラベルである。指示は、紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するために十分な量および期間で本発明の局所用製剤を投与する方法を説明する。好ましくは、指示は、例えば、投薬量および投与指示、局所用製剤の組成、臨床薬理、薬物耐性、薬物動態、吸収、バイオアベイラビリティ、ならびに禁忌を含む。

【0060】

本発明の別の態様は、対象における紅斑またはそれに関連する症状の安全かつ有効な治療を提供するための局所用ゲル組成物に関する。局所用ゲル組成物は、

約0.3%(w/w)～約10.0%(w/w)のプリモニジン;

約0.20%(w/w)～約4.0%(w/w)のゲル化剤;および

10

20

30

40

50

約5.0%(w/w)～約30.0%(w/w)の少なくとも1種のポリオールを含み、紅斑または症状の影響を受けている皮膚領域への前記局所用ゲル組成物の局所投与は、約 $54 \pm 28$ pg/mL以下の平均 $C_{max}$ および約 $568 \pm 277$ pg.hr/mL以下の平均 $AUC_{0-24hr}$ を有するプリモニジンの血清または血漿プロファイルを実現する。

【0061】

局所投与可能な組成物は、当技術分野において知られている方法、例えば、その両方がこれによって参照により本明細書に組み込まれる、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577～1591、1672～1673、866～885(Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995); Ghosh, T. K.ら、TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS(1997)などの標準的な参考テキストに記載されている方法に従って、薬学的に許容される担体を、安全かつ有効な量のプリモニジンと混合することによって調製される。

10

【0062】

好ましい一実施形態において、局所用ゲル組成物は、プリモニジン約0.4重量%～約0.6重量%、より好ましくは、酒石酸プリモニジン0.5重量%を含む。

【0063】

2相または単相ゲル系において使用されるものを含む当技術分野において知られている適したゲル化剤を、本発明において使用することができる。適したゲル化剤のいくつかの例は、これによって参照により本明細書に組み込まれる、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517～1518(Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)において開示されている。本発明の実施形態において使用されるゲル化剤は、化粧品業界および製薬業界において使用される1種または複数の親水性ゲル化剤および水性アルコールゲル化剤を含むがこれらに限定されない。好ましくは、親水性ゲル化剤または水性アルコールゲル化剤は、「CARBOPOL(登録商標)」(B.F. Goodrich、クリーブランド、オハイオ)、「HYPAN(登録商標)」(Kingston Technologies、デイトン、N.J.)、「NATROSOL(登録商標)」(Aqualon、ウィルミントン、Del.)、「KLUCEL(登録商標)」(Aqualon、ウィルミントン、Del.)、または「STABILEZE(登録商標)」(ISP Technologies、ウェイン、N.J.)を含む。「CARBOPOL(登録商標)」について好ましい組成物の重量パーセント範囲は、約0.5%から約2%の間であり、一方、「NATROSOL(登録商標)」および「KLUCEL(登録商標)」について好ましい重量パーセント範囲は、約0.5%から約4%の間である。「HYPAN(登録商標)」および「STABILEZE(登録商標)」の両方について好ましい組成物の重量パーセント範囲は、0.5%から約4%の間

20

30

【0064】

本発明において使用することができるカルボマーの例は、カルボマー910、934P、940、941、980および1342、ならびにCarbopol(登録商標)974PならびにCarbopol(登録商標)980を含むがこれらに限定されない。好ましくは、カルボマーは、カルボマー934PまたはCarbopol(登録商標)974P、およびCarbopol(登録商標)980である。

【0065】

本発明の実施形態によれば、組成物中のカルボマーの量は、約0.5%(w/w)、0.6%(w/w)、0.7%(w/w)、0.8%(w/w)、0.85%(w/w)、0.95%(w/w)、1.05%(w/w)、1.15%(w/w)、1.25%(w/w)、1.35%(w/w)、1.45%(w/w)、1.5%(w/w)、1.6%(w/w)、1.7%(w/w)、1.8%(w/w)、1.9%(w/w)または2.0%(w/w)である。

40

【0066】

様々な成分がその中に可溶化されているポリオールゲル製剤は、製剤中の活性薬剤のバイオアベイラビリティを保証しながら、対象の皮膚に適用されたときの刺激を最小化するために使用されてきた。Ofher IIIら、「Gels and Jellies」、Encyclopedia of Pharmaceutical Technologyの1327～1344ページ、第3巻(Swarbrickら編、Marcel Dekkerより出版、2002); またはPena、「Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing」、Topical Drug Delivery Formulationsの381～388ページ(Osborneら編、Marcel Dekker, In

50

c. より出版、1990)を参照されたい。ゲル製剤中のポリオールは、可溶化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、皮膚湿潤剤、皮膚浸透剤などの1つまたは複数の機能を果たすことができる。本発明の実施形態において使用することができる適したポリオールは、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、およびポリエチレングリコール200~600などの液体ポリエチレングリコールを含むがこれらに限定されない。

【0067】

本発明の実施形態によれば、組成物中の総ポリオール量は、約5.0%(w/w)~30.0%(w/w)、例えば、約5.0%(w/w)、5.5%(w/w)、6.0%(w/w)、6.5%(w/w)、7.0%(w/w)、7.5%(w/w)、8.0%(w/w)、8.5%(w/w)、9.0%(w/w)、9.5%(w/w)、10.0%(w/w)、10.5%(w/w)、11.0%(w/w)、11.5%(w/w)、12.0%(w/w)、12.5%(w/w)、13.0%(w/w)、13.5%(w/w)、14.0%(w/w)、14.5%(w/w)、15.0%(w/w)、17%(w/w)、20%(w/w)、25%(w/w)または30%(w/w)である。

10

【0068】

好ましくは、局所用ゲル組成物は、それぞれ、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの、第1のポリオールおよび第2のポリオールを含む。

【0069】

本発明の実施形態によれば、組成物中の第1および第2のポリオールのそれぞれの量は、独立して、4.5%(w/w)~6.5%(w/w)などの約4~15%(w/w)、例えば、4.5%(w/w)、5.0%(w/w)、5.5%(w/w)、6.0%または6.5%(w/w)である。

【0070】

本発明の局所用製剤のpHは、好ましくは、生理学的に許容されるpHの範囲内、例えば、約4~約8の、好ましくは、約6~約7.5、より好ましくは、約4.5~6.5の範囲内である。pHを安定化させるために、好ましくは、有効量の緩衝剤が含まれる。一実施形態において、緩衝化剤は、製剤の約0.05重量パーセント~約1重量パーセントの量で水性局所用製剤中に存在する。

20

【0071】

本発明の局所用ゲル組成物は、保護剤、美容剤、吸着剤、保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、皮膚浸透剤、局所麻酔薬、鎮痛薬などの1種または複数の別の成分を含むことができる。

【0072】

好ましい一実施形態において、本発明の実施形態による局所用ゲル組成物は、水分散性形態の二酸化チタン(TiO<sub>2</sub>)を、好ましくは、製剤中のプリモニジンまたは別の着色成分の色をマスクするために十分であるが、皮膚に刺激を引き起こさない量で、さらに含む。TiO<sub>2</sub>は、目に軽度の刺激および発赤を引き起こすことがあるため、TiO<sub>2</sub>を含有する局所投与可能な組成物との目の接触は回避されるべきである。二酸化チタンは、局所投与可能な組成物に白色を付与し、組成物の不透明度を増加させ、透明度を低減するのに役立つ。二酸化チタンは、光(光の中の紫外線照射を含む)を吸収し、反射し、または散乱させ、これは、製品を劣化から保護するのに役立つ。二酸化チタンはまた、日焼け止め剤として使用して、使用者を日光の一部である紫外線照射の有害な作用から保護することもできる。

30

【0073】

本発明の実施形態によれば、組成物中の水分散性形態の二酸化チタンの量は、0.04%(w/w)、0.0425%(w/w)、0.0525%(w/w)、0.0625%(w/w)、0.0725%(w/w)、0.0825%(w/w)、0.09%(w/w)、0.10%(w/w)、0.15%(w/w)、または0.20%(w/w)などの、約0.04~0.2%(w/w)である。

40

【0074】

適した保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化デカリニウム、および塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム化合物;アルコール性の薬剤、例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、およびベンジルアルコール;メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、およびブチルパラベンなどのパラベン;抗菌エステル、例えば、パラヒドロキシ安息香酸のエステル;ならびにクロロヘキシジン、クロロクレソール、安息香酸、ポリミキシン、およびフェノキシエタノー

50

ルなどの別の抗菌剤を含むがこれらに限定されない。好ましくは、保存剤は、安息香酸ナトリウム、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、イミダゾリジニル尿素およびジアゾリジニル尿素からなる群から選択される。

【0075】

ブリモニジンに加えて、本発明の実施形態による局所投与可能な組成物は、紅斑を引き起こす基礎疾患を治療するために使用される医薬品、かゆみを制御するための抗ヒスタミン薬、抗生物質、コルチコステロイド、静脈内免疫グロブリン、アセトアミノフェンなどを含むがこれらに限定されない、1種または複数の別の薬学的に活性な成分を任意選択により含むことができる。

【0076】

本発明は、続く非限定的な実施例を参照することにより、よりよく理解されるが、当業者は、実施例が、その後続く特許請求の範囲においてより完全に記載されている本発明の例示にすぎないことを容易に認識するであろう。

【実施例】

【0077】

実施例 1

局所用ゲル製剤

この実施例は、本発明において使用することができる局所用ゲル製剤を例示する。

【0078】

第1の群のゲル製剤を、下記の表1において記載する。

【0079】

【表1】

表1

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸ブリモニジン	0.3~0.6%	0.6~3%	3~10%
メチルパラベン NF	0.15%	0.20%	0.10%
プロピルパラベン NF	0.03%	0.02%	0.04%
ヒドロキシエチルセルロース NF	1.0%	1.25%	1.5%
ブチレングリコール 1,3	3.0%	6.0%	18.0%
グリセリン	2.0%	4.0%	12.0%
エデト酸二ナトリウム USP	0.05%	0.05%	0.05%
精製水、USP	適量	適量	適量
合計	100%	100%	100%

【0080】

製剤のpHを、約4.5~7.0に調節する。

【0081】

第2の群のゲル製剤を、下記の表2において記載する。

【0082】

10

20

30

40

【表 2】

表 2

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸ブリモニジン	0.3~0.6%	0.6~3.0%	3.0~10%
メチルパラベン	0.20%	0.20%	0.20%
プロピルパラベン	0.05%	0.05%	0.05%
KLUCEL(登録商標)	2.0%	2.5%	1.0%
プロピレングリコール	3%	6%	15%
グリセリン、USP	3%	6%	15%
10% 二酸化チタン	0.5%	0.6%	0.7%
精製水、USP	適量	適量	適量
合計	100%	100%	100%

10

【 0 0 8 3 】

成分を一緒に混合し、約4.5~6.5のpHに達し、ゲルが形成されるまで、水酸化ナトリウム水溶液を混合物にゆっくりと添加する。

20

【 0 0 8 4 】

第3の群のゲル製剤を、下記の表3において記載する。

【 0 0 8 5 】

【表 3】

表 3

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
酒石酸ブリモニジン	0.3~0.6%	0.6~3.0%	3.0~10%
カルボマー-934P	1.25%	1.0%	1.5%
メチルパラベン	0.2%	0.15%	0.20%
フェノキシエタノール	0.4%	0.35%	0.4%
グリセロール	5.5%	10%	15%
Kowet 二酸化チタン	0.0625%	0.0725%	0.0825%
プロピレングリコール	5.5%	10%	15%
DI 水	適量	適量	適量
合計	100%	100%	100%

30

40

【 0 0 8 6 】

成分を一緒に混合し、約4.5~6.5のpHに達し、ゲルが形成されるまで、水酸化ナトリウム

50

ム水溶液を混合物にゆっくりと添加する。

【0087】

第4の群のゲル製剤を、下記の表4において記載する。

【0088】

【表4】

表4

成分	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	
酒石酸ブリモニジン	0.3~0.6%	0.6~3.0%	3.0~10%	10
メチルパラベン	0.15%	0.125%	0.1%	
プロピルパラベン	0.05%	0.05%	0.06%	
Carbopol(登録商標)980	1.0%	0.8%	1.5%	
グリセリン	5.5%	10%	15%	
10%二酸化チタン	0.575%	0.675%	0.775%	
ポリエチレングリコール	4.5%	8%	12%	20
水	適量	適量	適量	
合計	100%	100%	100%	

【0089】

成分を一緒に混合し、攪拌する。約5.5~7.0のpHに到達するまで、トリエタノールアミンを添加する。

【0090】

実施例2

ブリモニジン組成物の比較バイオアベイラビリティおよび薬物動態試験

この試験は、酒さに関連する中等度から重度の紅斑を有する被験者において最大の使用条件下で29日間適用された酒石酸ブリモニジン、点眼液(0.2%)および局所用ゲル(0.07%、0.18%および0.50%)の、無作為化された、評価者盲検の、個体内比較による薬物動態試験であった。主な組み入れ基準は、酒さに関連する中等度から重度の顔面紅斑、CEAスコア3、およびIOPレベル11~21mmHgの臨床診断を含んでいた。酒石酸ブリモニジン点眼液0.2%による1日の治療に続いて、眼への曝露に対する局所曝露の被験者内比較を実施した。

【0091】

合計102人の被験者を、無作為化した(0.5%Gel QD、0.18%Gel BID、0.18%Gel QD、および0.07%Gel BIDにそれぞれ24、26、25および27人の被験者)。1日目の来診時に、酒石酸ブリモニジン点眼液0.2%を1滴、それぞれの目に8時間ごとに24時間にわたって投与した。2日のウォッシュアウト期間の後、局所用ゲル(酒石酸ブリモニジン0.07%、0.18%、または0.50%)1グラムを、1日1回(QD)または2回(BID)、被験者の顔面に4週間適用した。

【0092】

完全なPKプロファイリングのための血液試料を、24時間の眼の治療の間(試験1日目)および局所適用の最初の日(試験4日目)、局所適用15日間(試験18日目)および最後の局所適用後の投与後72時間まで(試験32日目)の間に採取した。さらなる血液試料を、適用前(10日目、24日目)に採取した。ブリモニジン血漿濃度は、10pg/mLの定量下限値(LOQ)を有する、有効性の確認されたLC-MS/MS方法を使用することによって決定した。

【0093】

ブリモニジンについてのPKパラメータを、標準的なノンコンパートメント法を使用して

50

計算し、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24hr}$ を、対数変換したデータを使用して統計学的に分析した。時点間、投与経路間の差異および治療群間の差異の両方について、区間の限界を指数に逆変換して、もとの尺度に対する幾何平均比の90%信頼区間(90%CI)を得た。すべての $C_{max}$ (BLQ値をLOQにより置き換える)を使用して、および定量可能な $AUC_{0-24hr}$ のみを使用して、統計分析を実施した。

【0094】

PK結果は、以下のことを実証した。

(1)眼の治療 - 眼の経路による酒石酸ブリモニジン0.2%の投与は、TID治療を受けているすべての患者において、定量可能な(>10pg/mL)曝露をもたらした。点眼液の薬物動態(PK)パラメータは、 $54 \pm 28$ pg/mLの平均 $C_{max}$ (範囲16~134pg/mL)および $568 \pm 277$ pg.hr/mLの平均 $AUC_{0-24hr}$ (範囲124~1490pg.hr/mL)を有する。これらは、酒石酸ブリモニジン0.2%(w/w)点眼液の既知のデータ、例えば、NDA 21-262、0.2%Brimonidine Purite反復投与TID、 $C_{max}$   $65 \pm 38$ pg/mLと一致していた。

10

(2)局所治療 - 29日間のブリモニジンゲルの毎日の局所適用は、それぞれ、ブリモニジンゲル0.07% BID、0.18% QD、0.18% BIDまたは0.5% QDを投与されている被験者の24%、48%、68%および75%において、定量可能な(>10pg/mL)全身曝露をもたらした。治療期間の終了時に、平均( $\pm$ SD) $C_{max}$ は、それぞれブリモニジンゲル0.07% BID、0.18% QD、0.18% BIDまたは0.5% QDについて、 $13 \pm 9$ pg/mL、 $17 \pm 20$ pg/mL、 $17 \pm 10$ pg/mL、 $25 \pm 24$ pg/mLであった。定量可能な $AUC_{0-24hr}$ は、それぞれブリモニジンゲル0.07% BID、0.18% QD、0.18% BIDまたは0.5% QDについて、 $172 \pm 87$ pg.hr/mL、 $183 \pm 113$ pg.hr/mL、 $267 \pm 119$ pg.hr/mL、 $364 \pm 216$ pg.hr/mLであった。

20

【0095】

PKプロファイルに対するブリモニジンゲルの反復投与の影響(時間効果4日目/18日目/32日目)を、各局所治療群について評価した。局所適用の最初の日の全身曝露は、すべての治療群において29日間の局所適用の後に観察されたものに匹敵しており、したがって、いかなる用量および投与レジメンであっても、治療継続期間(すなわち4週)全体にわたって薬物蓄積がないことを示唆した。いかなる試験された用量および投与レジメンであっても、局所治療期間全体(4日目、18日目および32日目)にわたって計算された眼/局所の比は、1よりも顕著に低かった。

【0096】

ブリモニジンゲルの局所適用後、全身曝露は、適用される用量とともに増加する。しかしながら、統計分析は、全身曝露( $C_{max}$ )が用量に比例しないことを示した。平均 $C_{max}$ の増加は、用量比例性よりも低かった。

30

【0097】

皮膚治療の局所全身曝露( $C_{max}$ または $AUC_{0-24hr}$ と表される)を、眼の治療後に得られたものと比較した。表5を参照されたい。

【0098】



【表5】

表5 眼の治療および局所治療の統計学的比較

パラメータ	CD07805/47 ゲル 0.5% QD 推定値(90% CI)	CD07805/47 ゲル 0.18% BID 推定値(90% CI)	CD07805/47 ゲル 0.18% QD 推定値(90% CI)	CD07805/47 ゲル 0.07% BID 推定値(90% CI)
C <sub>max</sub> 局所投与来診と1日目の比(眼への投与)				
4日目/1日目	0.3 (0.3, 0.3)	0.3 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.2)
18日目/1日目	0.6 (0.5, 0.7)	0.3 (0.3, 0.4)	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.2)
32日目/1日目	0.4 (0.3, 0.4)	0.3 (0.3, 0.4)	0.3 (0.2, 0.3)	0.2 (0.2, 0.3)
定量可能 AUC <sub>0-24hr</sub> 局所投与来診と1日目の比(眼への投与)				
4日目/1日目	0.6 (0.4, 0.7)	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)	0.1 (0.1, 0.3) <sup>a</sup>
18日目/1日目	0.7 (0.6, 0.9)	0.5 (0.4, 0.6)	0.3 (0.2, 0.4)	0.5 (0.2, 0.8) <sup>a</sup>
32日目/1日目	0.5 (0.4, 0.7)	0.5 (0.4, 0.6)	0.3 (0.2, 0.4)	0.4 (0.3, 0.7) <sup>a</sup>

(a)定量可能な AUC<sub>0-24hr</sub>の数が限定されていた(2~6)ため注意して取り扱うべきである

(注)4日目→初回の局所投与、18日目→15回目の局所投与、32日目→29回目および最後の局所投与

## 【0099】

試験されたすべての投薬量および投与レジメンにおいて、局所治療期間の継続期間全体(4日目、18日目および32日目)にわたって計算された眼/局所の比は、1よりも顕著に低かった。C<sub>max</sub>平均比は、0.07%BID群について0.2であり、0.18%QDおよびBID群について0.2~0.3の範囲であり、0.5%QD群について0.3~0.6の範囲であった。C<sub>max</sub>について、90%信頼区間の上限は、いかなる試験された用量および投与レジメンであっても0.8を含まなかった。最も高い比は、15日間の適用後、0.5%QD群において観察された(平均比0.6、90%CI [0.5-0.7])が、29日の局所治療の終了時に確認されなかった(平均比0.4、90%CI [0.3-0.4])。定量可能なAUC<sub>0-24hr</sub>で、同じ傾向が観察された。臨床試験結果は、試験において試験されたすべての濃度およびレジメンによる局所治療後に得られた全身曝露が、眼科用製品のラベルにおいて推奨されているように適用された目薬を用いて得られた全身曝露と比較して顕著に低いことを実証した。

## 【0100】

結論として、定量可能なPKプロファイル(少なくともC<sub>max</sub>)が、すべての治療群において観察された。全身曝露はプリモニジンの適用される用量とともに増加するが、統計分析は、全身曝露の増加(C<sub>max</sub>)が用量に比例しない、例えば、平均C<sub>max</sub>の増加は用量の増加よりもはるかに少ないことを示すことが見出された。全身の蓄積についての証拠は観察されなかった。

## 【0101】

すべての評価された濃度およびレジメンは、忍容性が良好であり、安全であった。平均IOP、生命徴候または日常臨床検査パラメータの臨床的に重要な低減は、局所用ゲル治療群のいずれでも観察されなかった。漸増する薬物濃度またはレジメンは、関連する心臓/血管AEの発生率に対して影響を有さなかった。PKパラメータと局所用ゲルに関連するAEの発生率または重症度との間の関係は特定できなかった。皮膚適用のための局所用ゲルを用いた治療期間(4日目から試験完了まで)の間、SAEは報告されなかった。2例のSAEが、点眼液治療期間(1~3日目)の間に2人の被験者において報告され、1例のSAE(急性低血圧事象)は点眼液に関連すると考えられた。SAEを有した両被験者は、局所用ゲルへの曝露の前に試験を中止した。

## 【0102】

試験結果は、試験されたプリモニジンのすべての濃度およびレジメンを用いた影響を受けている皮膚領域の局所治療後に得られた全身曝露は、眼科用製品のラベルにおいて推奨されているように適用された目薬(0.2重量%の酒石酸プリモニジン)を用いて得られた全身曝露と比較して顕著に低いことを実証した。

## 【0103】

この比較バイオアベイラビリティおよび薬物動態試験の結果に基づくと、0.2%(w/w)より高いプリモニジン濃度を、皮膚障害の安全かつ有効な治療のために、影響を受けている皮膚領域への局所投与に使用することができる。

## 【0104】

## 実施例3

酒石酸プリモニジンゲル組成物の有効性および安全性に関する臨床試験

これは、4週間のフォローアップを伴う4週間の治療の、無作為化された、二重盲検の、並行群間の、ビヒクルを対照とした多施設共同試験であり、酒さに関連する中等度から重度の顔面紅斑を有する被験者の影響を受けている皮膚領域に、1日に1回(QD)または1日2回(BID)局所適用されるビヒクルゲルと比較して、1日に1回(QD)局所適用される0.5%酒石酸プリモニジンを含む局所用ゲル組成物(ゲル0.5%)および1日に1回(QD)または1日2回(BID)局所適用される0.18%酒石酸プリモニジンを含む局所用ゲル組成物(ゲル0.18%)の効力および安全性を調査した。

## 【0105】

主な組み入れ基準は、酒さに関連する中等度から重度の顔面紅斑、CEAスコア 3およびPSA-5スコア 3、2以下の顔面病変の存在、および少なくとも10mmHgのIOPレベルの臨床診断を含んでいた。

## 【0106】

適格の被験者を、5つの治療アーム(0.5%QD、0.18%BID、0.18%QD、ビヒクルBID、ビヒクルQD)のうちの1つに1:1:1:1:1比(ブロックサイズ5)で無作為化した。

## 【0107】

17の臨床現場の合計269人の被験者を、局所用ゲルまたはビヒクルゲルに無作為化した(それぞれ、0.5%QD、0.18%BID、0.18%QD、ビヒクルBID、およびビヒクルQDアームにおいて53、54、54、53、および55人の被験者)。すべての269人の被験者を、ITTおよび安全性集団に含め、237人の被験者をPP集団に含めた。

## 【0108】

CEAおよびPSA評価データを、試験薬物適用後3、6、9、および12時間目で、各来院時に収集した。試験薬物適用の30分後に収集したデータは、CEA初期効果およびPSA初期効果の副次的評価項目を含んでいた。被験者報告効力データを、来院時および治療期間中の来院のない日に収集した。安全性を、試験の全体にわたって評価した。

## 【0109】

主要評価項目である複合的成功を、治療後29日目の3、6、9および12時間目に測定されるCEAおよびPSA-5の両方における2グレードの改善と定義する。統計分析を実施して、それぞれ、対応するビヒクルQDまたはビヒクルBIDに対して、各積極的治療(0.5%QD、0.18%BIDおよびQD)を比較した。早期の治療来診15日目および1日目における複合的成功についてさらなる分析を実施して、早期の治療効果をさらに調査した。

## 【0110】

最大の薬物効果は、投薬後、約3~6時間の間に最高点に達した。29日目に、0.5%QD対ビヒクルQDの間の統計学的に有意な差異が観察された( $p < 0.001$ )。一貫して、ビヒクルQDに対する0.5%QDの同じ優越性が、15日目( $p < 0.001$ )および1日目( $p < 0.001$ )に観察された。ITT集団に基づく統計学的結果(LOCF手法)を、ポピュレーションポイント(PP)集団および3つの感度分析(すなわち、それぞれ、失敗、成功、および平均データを割り当てることによって欠測データを帰属させること)において確認した。

## 【0111】

10

20

30

40

50

図1に示すように、優れた治療効果が、0.5%QD、続いて0.18% BIDおよびQDにおいて明らかに実証された。一貫して、0.5%QDは、12時間の継続期間全体にわたって複合的成功によって測定して、強力で堅牢な効果を示し、1日目に開始して29日目まで持続した。したがって、タキフィラキシーの証拠は観察されなかった。治療効果の大きさは、0.18% BIDと0.18% QDの間で全般的に同様であった。ビヒクルQDレジメンにおける低いビヒクル効果は、0.18% QD対ビヒクルQD比較のために良好な統計学的結果をもたらした。

#### 【0112】

2つの独立した静的評価(static assessment)により共同で定義される複合的成功に関する解析に加えて、CEA-成功およびPSA-5成功もまた個々に分析した。CEA-成功(図2)およびPSA-5(図3)成功の大きさは、複合的成功と比較してすべての治療群においてより大きかったが、相対的効果のパターンは複合的成功において観察されたものと同じであった。一貫して、0.5%QDは、CEA成功およびPSA-5成功について最も大きい効果を示した；0.18%QDおよびBIDは、それぞれビヒクルQDおよびBIDと比較して数値的によりよい効果を示した。

10

#### 【0113】

複合的成功、CEA-成功およびPSA-5成功に基づく結論は、試験の間のPSA-5日誌データ(すなわち、被験者の顔面の赤みに関する毎日の記録)によって支持された。

#### 【0114】

試験についての関連する有害事象(AE)の全体の発生率は低かった。関連AEの数は、治療群間で匹敵しており、積極的治療とビヒクル治療アームとの間で関連有害事象の発生率の顕著な差異はなかった。ゲル濃度または適用頻度の増加に伴う全身または局所の関連AEの数または重症度の顕著な増加はなかった。試験の間、重度の関連AEは報告されなかった。試験医薬品に関連すると考えられる全身の心臓のAEは報告されなかった。試験中止または毎日の治療の中断につながる関連する顔面紅潮の症例はなかった。

20

#### 【0115】

臨床的に重要な異常な傾向または推移は、平均血圧(収縮期および拡張期の)または心拍数において、治療群のいずれについても、治療フェーズ(1、15、および29日目)の間、またはフォローアップ期間の終了時に観察されず、積極的アームとビヒクルアームとの間で平均血圧または心拍数変化の差異は観察されなかった。漸増する薬物濃度または適用頻度は、単発の生命徴候異常の発生率に対して影響を有さなかった。試験の間、急性低血圧、徐脈、または失神の有害事象は報告されなかった。この臨床試験は、ゲル0.5%QDが、試験において評価された対応するビヒクルならびにゲル0.18%QDおよびBID治療と比較して、優れた効力を有する(主要評価項目 - 複合的成功は、29日目の3、6、9、および12時間目のCEAおよびPSA-5の両方における2グレードの改善と定義される)ことを実証した。主要評価項目は、副次的評価項目によって支持された。許容できない薬物関連有害事象は観察されなかった。ゲル0.5%QDの安全性および忍容性は有利である。タキフィラキシーまたはリバウンドの証拠は、試験において見出されなかった。

30

#### 【0116】

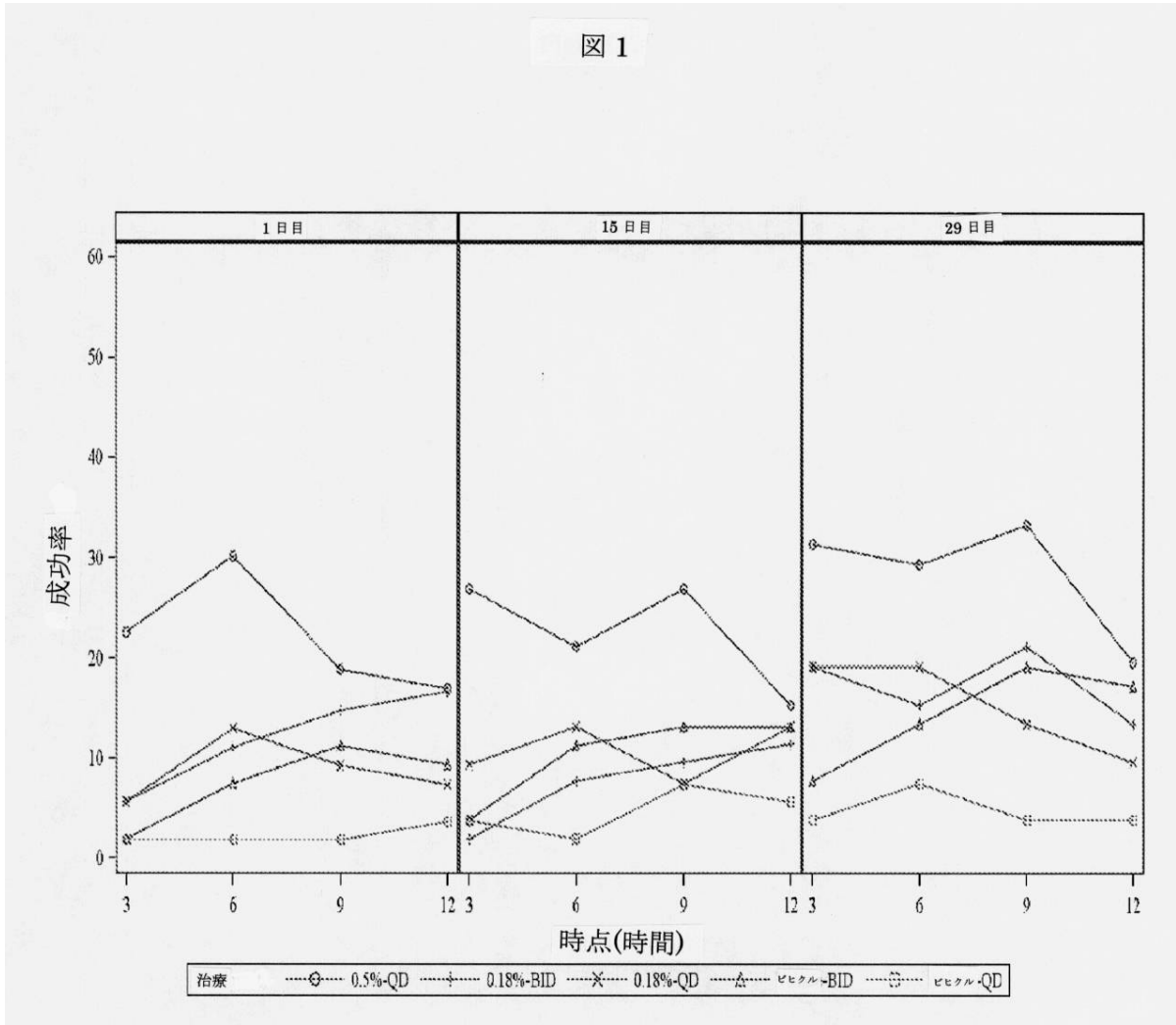
より低濃度のプリモニジン、例えば、0.1%(w/w)の慢性的使用が、IOPを低下させる効力を維持しながら改善された忍容性を提供するプリモニジンの眼への適用とは異なり、この臨床試験により、より高濃度のプリモニジンが、より低濃度のプリモニジンと比較して、患者の安全性および忍容性に観察できる変化を引き起こさずに、紅斑または関連する症状の治療において顕著に改善された臨床効力を提供することが予想外に発見された。

40

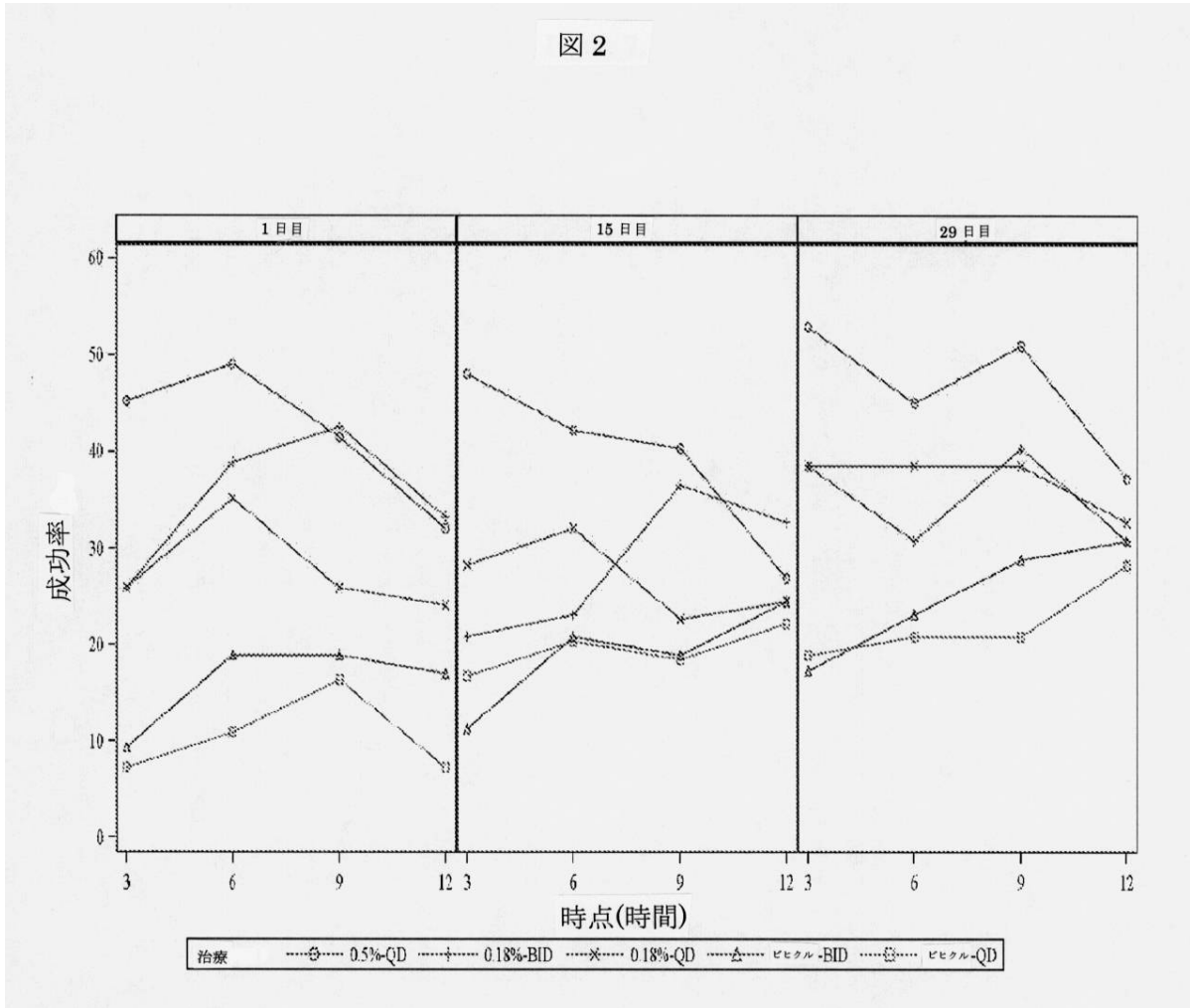
#### 【0117】

その広範な発明の概念から逸脱することなく、上記の実施形態に対して修正を行うことができることが、当業者によって認識されるはずである。したがって、本発明は、開示されている特定の実施形態に限定されないが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲内の変更形態を包含することが意図されることが理解される。

【図1】

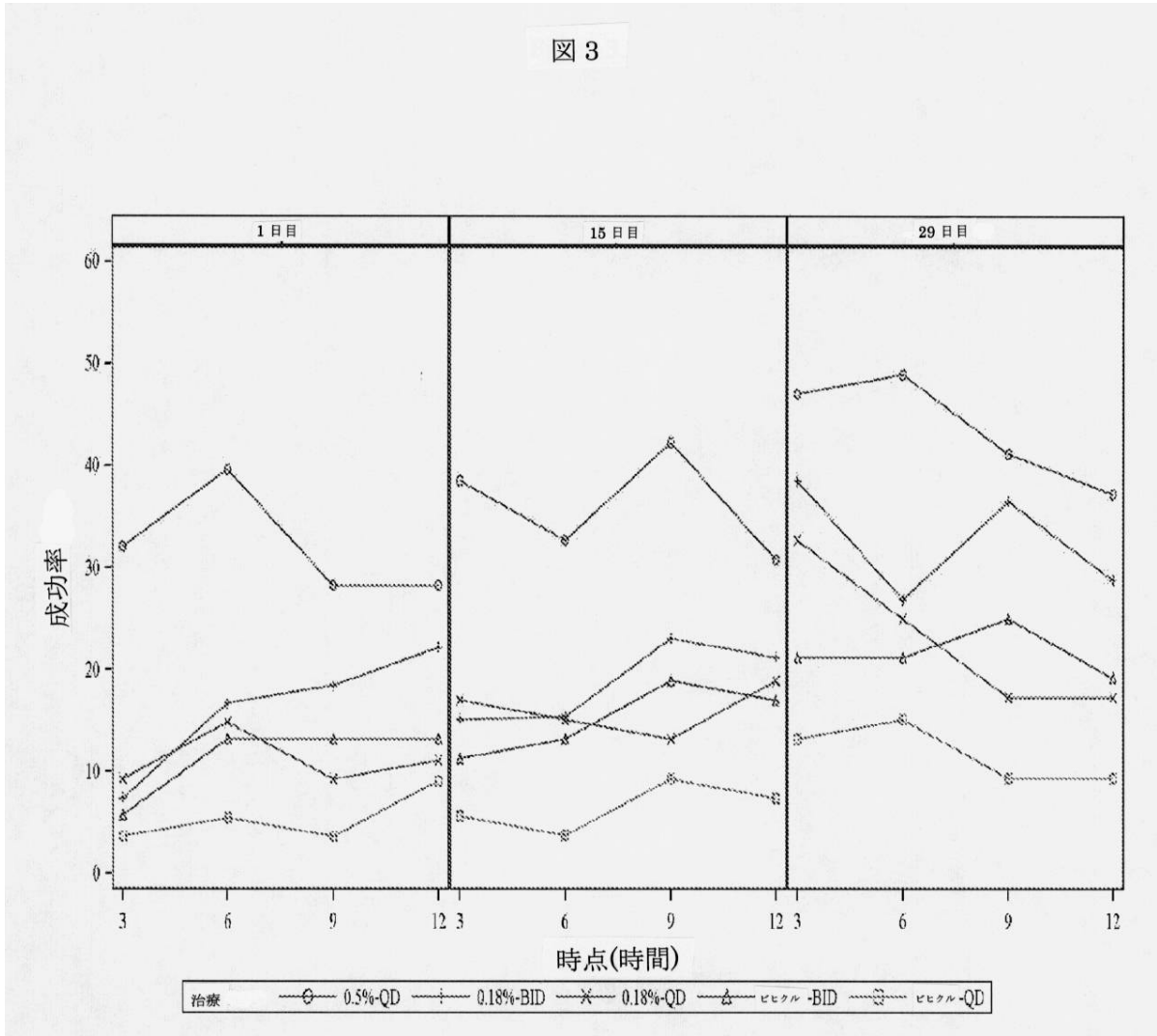


【図2】



【図3】

図3



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 9/06	(2006.01)	A 6 1 K 9/06

- (72)発明者 クリスティアン・ローシュ  
フランス・F - 0 6 5 6 0・ヴァルボンヌ・プラス・デ・シネ・1
- (72)発明者 フィリップ・フライデンライヒ  
アメリカ合衆国・ペンシルベニア・1 9 0 6 7・ヤードリー・マイケル・ロード・3 4 7
- (72)発明者 イン・リウ  
アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 5 5 0・プリンストン・ジャンクション・リード・ドライヴ・ノース・1 9
- (72)発明者 マシュー・ジェームス・レオーニ  
アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 8 2 7・ハンプトン・ロックヒル・ドライヴ・1

審査官 常見 優

- (56)参考文献 特表2008-500356(JP,A)  
国際公開第2009/032223(WO,A1)  
特開平06-016527(JP,A)  
特開2009-149692(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )