

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7454492号  
(P7454492)

(45)発行日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(24)登録日 令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	41/00 (2020.01)	A 6 1 K	41/00
A 6 1 K	31/197 (2006.01)	A 6 1 K	31/197
A 6 1 N	5/06 (2006.01)	A 6 1 N	5/06 Z
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
請求項の数 43 (全42頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-503004(P2020-503004)	(73)特許権者	505141521
(86)(22)出願日	平成30年7月17日(2018.7.17)		デューサ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2020-527592(P2020-527592 A)		DUSA PHARMACEUTICALS, INC.
(43)公表日	令和2年9月10日(2020.9.10)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州
(86)国際出願番号	PCT/US2018/042505		01821、ピレリカ、ダナム ロード
(87)国際公開番号	WO2019/018408		29
(87)国際公開日	平成31年1月24日(2019.1.24)	(74)代理人	100114188
審査請求日	令和3年7月15日(2021.7.15)		弁理士 小野 誠
(31)優先権主張番号	62/533,558	(74)代理人	100119253
(32)優先日	平成29年7月17日(2017.7.17)		弁理士 金山 賢教
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100124855
(31)優先権主張番号	62/534,973		弁理士 坪倉 道明
(32)優先日	平成29年7月20日(2017.7.20)	(74)代理人	100129713
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 皮膚障害に対する光線力学的治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の四肢上の基底細胞癌を処置する方法に使用するための、10%～20%の5 - アミノレブリン酸HClを含む局所組成物であって、  
該方法は、  
患者の四肢上の処置領域を加熱すると同時に、処置領域上で前記局所組成物を温置し、そして、  
前記局所組成物が塗布された処置領域に、5 J / cm<sup>2</sup> から 50 J / cm<sup>2</sup> の用量の光を投与し、そして、  
5 - アミノレブリン酸HClの浸透または処置領域内の熱レベルの少なくとも1つの同時分析に基づいて、光の量を調節する、  
ことを含む、前記局所組成物。

【請求項2】

局所組成物が、10%の5 - アミノレブリン酸HClを含む、請求項1に記載の局所組成物。

【請求項3】

局所組成物が、20%の5 - アミノレブリン酸HClを含む、請求項1に記載の局所組成物。

【請求項4】

光が、青色光である、請求項1に記載の局所組成物。

## 【請求項 5】

光が、410 nm の青色光である、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 6】

光が、380 nm と 500 nm の間の青色光である、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 7】

光が、LED 光源により投与される、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 8】

光が、約 320 nm と約 780 nm の間の複数の波長を含む、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 9】

複数の波長が、630 nm と 640 nm の間の波長を含む、請求項 8 に記載の局所組成物。

10

## 【請求項 10】

光が、5～60 分投与される、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 11】

処置領域が、結節性基底細胞癌を含む、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 12】

光の用量が約 10 J / cm<sup>2</sup> である、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 13】

光の用量が約 37 J / cm<sup>2</sup> である、請求項 1 に記載の局所組成物。

20

## 【請求項 14】

光が、局所組成物を適用後、1 分と 4 時間の間で投与される、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 15】

患者の頭皮上の基底細胞癌を処置する方法に使用するための、10%～20%の 5 - アミノレブリン酸 HCl を含む局所組成物であって、  
該方法は、

患者の頭皮上の処置領域を加熱すると同時に、処置領域上で前記局所組成物を温置し、そして、

前記局所組成物が塗布された処置領域に、5 J / cm<sup>2</sup> から 50 J / cm<sup>2</sup> の用量の光を投与し、そして、

30

5 - アミノレブリン酸 HCl の浸透または処置領域内の熱レベルの少なくとも 1 つの同時分析に基づいて、光の量を調節する、ことを含む、前記局所組成物。

## 【請求項 16】

局所組成物が、10%の 5 - アミノレブリン酸 HCl を含む、請求項 15 に記載の局所組成物。

## 【請求項 17】

局所組成物が、20%の 5 - アミノレブリン酸 HCl を含む、請求項 15 に記載の局所組成物。

## 【請求項 18】

光が、青色光である、請求項 15 に記載の局所組成物。

40

## 【請求項 19】

光が、410 nm の青色光である、請求項 15 に記載の局所組成物。

## 【請求項 20】

光が、380 nm と 500 nm の間の青色光である、請求項 15 に記載の局所組成物。

## 【請求項 21】

光が、約 320 nm と約 780 nm の間の複数の波長を含む、請求項 15 に記載の局所組成物。

## 【請求項 22】

複数の波長が、630 nm と 640 nm の間の波長を含む、請求項 21 に記載の局所組

50

成物。

【請求項 2 3】

光が、LED光源により投与される、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

【請求項 2 4】

光が、5～60分投与される、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

【請求項 2 5】

処置領域が、湿潤性基底細胞癌を含む、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

【請求項 2 6】

光が、局所組成物を適用後、1分と4時間の間で投与される、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

10

【請求項 2 7】

光の用量が約  $10 \text{ J} / \text{cm}^2$  である、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

【請求項 2 8】

光の用量が約  $37 \text{ J} / \text{cm}^2$  である、請求項 1 5 に記載の局所組成物。

【請求項 2 9】

患者の皮膚の扁平上皮癌を処置する方法に使用するための、10%～20%の5-アミノレブリン酸HClを含む局所組成物であって、

該方法は、

患者の処置領域を加熱すると同時に、処置領域上で前記局所組成物を温置し、そして、前記局所組成物が塗布された処置領域に、 $5 \text{ J} / \text{cm}^2$  から  $50 \text{ J} / \text{cm}^2$  の用量の光を投与し、そして、

20

5-アミノレブリン酸HClの浸透または処置領域内の熱レベルの少なくとも1つの同時分析に基づいて、光の量を調節する、ことを含む、前記局所組成物。

【請求項 3 0】

局所組成物が、10%の5-アミノレブリン酸HClを含む、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 1】

局所組成物が、20%の5-アミノレブリン酸HClを含む、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 2】

光が、青色光である、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

30

【請求項 3 3】

光が、410nmの青色光である、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 4】

光が、380nmと500nmの間の青色光である、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 5】

光が、約320nmと約780nmの間の複数の波長を含む、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 6】

複数の波長が、630nmと640nmの間の波長を含む、請求項 3 5 に記載の局所組成物。

40

【請求項 3 7】

光が、LED光源により投与される、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 8】

光が、5～60分投与される、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 3 9】

光が、局所組成物を適用後、1分と4時間の間で投与される、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

【請求項 4 0】

光の用量が約  $10 \text{ J} / \text{cm}^2$  である、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

50

## 【請求項 4 1】

光の用量が約  $37 \text{ J} / \text{cm}^2$  である、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

## 【請求項 4 2】

処置領域が患者の四肢を含む、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

## 【請求項 4 3】

処置領域が患者の足を含む、請求項 2 9 に記載の局所組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

10

本願は、2017年7月17日に出願された米国仮特許出願第62/533,558号及び2017年7月20日に出願された米国仮特許出願第62/534,973号の利益を主張するものであり、これらの内容は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本発明は、一般的には、加熱と共に赤色光光線力学的療法を用いて、皮膚の疾患及び障害を処置する方法に関する。特定の実施形態において、本発明は、熱処理された皮膚に対して、赤色光光線力学的療法を用いて、座瘡、非黒色腫皮膚がん(NMSC)、光線性角化症(AK)又は播種性表在性光線性汗孔角化症(DSAP)を処置する方法に関する。

## 【背景技術】

20

## 【0003】

皮膚疾患は、最も一般的なヒトの病気であり、集団の30%~70%が罹患し、潜在的な危険性を有する亜集団では、さらに高い割合となる。(Hay RJ et al., J Invest Dermatol. 2014. 134(6):1527-1534)。医療負担も同様に甚大であり、直接的な医療費はほぼ27ドルと推定され、喪失された生産力がさらに110億ドルと推定されている。(Lim HW et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:958-972)。

## 【0004】

座瘡は、最も一般的な皮膚疾患である。非炎症性座瘡は最も一般的な種類であり、稗粒腫及び黒色面皰によって特徴付けられる。炎症性座瘡は、通例、細菌(ピー・アクネス(P. acnes))感染を伴い、丘疹、膿疱、結節及び嚢胞によって特徴付けられる。座瘡の両方ともの種類に対する最も一般的な引き金はホルモンによるものであり、多くの人は、青年期に、少なくとも軽度の形態の座瘡を経験する。その他の引き金には、食事、ストレス及びある種の医薬が含まれ得る。座瘡は、しばしば重要な年頃で外見に影響を及ぼすので、生活の質に悪影響を与え得る。(Kligman AM. J Invest Dermatol. 1974; 62:268-87)。

30

## 【0005】

過酸化ベンゾイル、レチノイド及び抗生物質などの局所薬など、座瘡を処置するための様々な方法が公知である。(Thiboutot D, et al. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(Suppl 5):S1-50)。抗生物質、レチノイド及びホルモン療法など、全身薬も使用され得る。もっとも、これらのアプローチの多くは、望ましくない副作用を有しており、かつ/又は許容され得る結果をもたらすことができない。抗生物質耐性が増大しており、50%を超えるピー・アクネス(P. acnes)株が特定の局所薬に対して耐性を有することを、多くの国が報告している。

40

## 【0006】

紫外(UV)/青色光が、皮膚細胞上で媒介されるその抗炎症性効果の故に、軽度ないし中度の座瘡の処置に関して、米国食品医薬品局(FDA)によって承認されている。感光性剤と高強度赤色光とを組み合わせる手法は効果的であることが実証されているが、著しい副作用を伴う。(Hongcharu W, et al., J Invest Dermatol. 2000 Aug; 115(2):183-92), Sakamoto F

50

H et al., J Am Acad Dermatol. 2010 Aug; 63(2): 183 - 93); (Sakamoto FH et al. J Am Acad Dermatol. 2010 Aug; 63(2): 195 - 211)。その結果、このアプローチは、座瘡の最も深刻な症例のために温存されてきた。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Hay RJ et al., J Invest Dermatol. 2014. 134(6): 1527 - 1534

【文献】Lim HW et al. J Am Acad Dermatol. 2017; 76: 958 - 972

10

【文献】Kligman AM. J Invest Dermatol. 1974; 62: 268 - 87

【文献】Thiboutot D, et al. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(Suppl 5): S1 - 50

【文献】Hongcharu W, et al., J Invest Dermatol. 2000 Aug; 115(2): 183 - 92

【文献】Sakamoto FH et al., J Am Acad Dermatol. 2010 Aug; 63(2): 183 - 93

【文献】Sakamoto FH et al. J Am Acad Dermatol. 2010 Aug; 63(2): 195 - 211

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

改善された結果を提供し、副作用を抑えた、座瘡を含むが座瘡に限定されない皮膚疾患及び障害の処置に対する新規アプローチが、なお必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、予め加熱された皮膚に対して赤色光光線力学的療法を用いて、皮膚疾患又は障害を処置する方法を提供する。

30

【0010】

実施形態の第一の態様において、本発明は、顔の座瘡を処置することを必要としている対象中の顔の座瘡を処置する方法であって、(i)適切な時間、約38 ~ 約42 の皮膚温度を達成するために、熱送達装置を用いて、上記対象の皮膚の病変領域に熱を加えること; (ii)温置された医薬組成物を与えるために、約14時間未満の期間、光活性剤を含む医薬組成物を温置すること; (iii)上記病変領域に、治療的に有効な量の上記温置された医薬組成物を適用すること; (iv)上記病変領域に赤色光の適切な用量を投与すること、上記顔の座瘡を治療処置すること、を含む、方法である。

【0011】

一実施形態において、座瘡は、軽度の座瘡、中度の座瘡又は重度の座瘡である。

40

【0012】

別の実施形態において、座瘡は、面皰性、丘疹膿疱性又は結節嚢胞性(nodulocystic)である。

【0013】

一実施形態において、熱送達装置はヒートマスク(heat mask)である。特定の実施形態において、熱送達装置は、結晶化したときに加熱するアセテートマスク(acetate mask)である。

【0014】

一実施形態において、病変領域は、約60分間加熱される。特定の実施形態において、病変領域は、約40 に加熱される。

50

## 【 0 0 1 5 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 4 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 4 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 1 6 】

特定の実施形態において、温置期間は約 3 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 3 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 1 7 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 1 8 】

例示的な実施形態において、温置期間は、約 1 0 分未満、約 5 分未満又は約 1 分未満である。

## 【 0 0 1 9 】

一実施形態において、医薬組成物は、1 0 % の 5 - アミノレブリン酸 H C l を含むナノエマルジョンである。

## 【 0 0 2 0 】

別の実施形態において、光は、約 6 2 0 n m ~ 約 6 4 0 n m 、より具体的には、約 6 3 0 n m の波長を有する。

## 【 0 0 2 1 】

一実施形態において、光の適切な用量は、約 3 7 J / c m <sup>2</sup> である。

## 【 0 0 2 2 】

例示的な実施形態において、処置は、対象の座瘡病変数の低下をもたらす。特定の実施形態において、この低下は、少なくとも 3 ヶ月間持続する。

## 【 0 0 2 3 】

例示的な実施形態において、処置は、対象の座瘡病変の重度の低下をもたらす。特定の実施形態において、この低下は、少なくとも 3 ヶ月間持続する。

## 【 0 0 2 4 】

例示的な実施形態において、工程 ( i ) を含まない方法と比べて、処置の副作用が低減される。

## 【 0 0 2 5 】

第二の態様において、本発明は、顔の非黒色腫皮膚がんを処置することを必要としている対象中の顔の非黒色腫皮膚がんを処置する方法であって、( i ) 適切な期間、約 3 8 ~ 約 4 2 の皮膚温度を達成するために、熱送達装置を用いて、上記対象の皮膚の病変領域に熱を加えること；( i i ) 温置された医薬組成物を与えるために、約 1 4 時間未満の期間、光活性剤を含む医薬組成物を温置すること；( i i i ) 上記病変領域に、治療的に有効な量の上記温置された医薬組成物を適用すること；( i v ) 上記病変領域に赤色光の適切な用量を投与すること、上記顔の上記非黒色腫皮膚がんを治療処置すること、を含む方法である。

## 【 0 0 2 6 】

特定の実施形態において、非黒色腫皮膚がんは基底細胞癌 ( B C C ) である。B C C は、原発性、再発性又は以前に不完全に切除されたものであり得る。

## 【 0 0 2 7 】

別の特定の実施形態において、非黒色腫皮膚がんは扁平上皮癌 ( S C C ) である。S C C は、原発性、再発性又は以前に不完全に切除されたものであり得る。

## 【 0 0 2 8 】

一実施形態において、非黒色腫皮膚がんは基底細胞癌であり、熱は、( i ) において、約 3 0 分間加えられる。

## 【 0 0 2 9 】

別の実施形態において、非黒色腫皮膚がんは基底細胞癌であり、熱は、( i ) において、約 2 0 分間加えられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 0 】

例示的な実施形態において、工程 ( i ) を含まない方法と比べて、処置の副作用が低減される。

## 【 0 0 3 1 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 4 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 4 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 3 2 】

特定の実施形態において、温置期間は約 3 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 3 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 3 3 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 3 4 】

例示的な実施形態において、温置期間は、約 1 0 分未満、約 5 分未満又は約 1 分未満である。

## 【 0 0 3 5 】

第三の態様において、本発明は、顔の光線性角化症 ( A K ) を処置することを必要としている対象中の顔の光線性角化症 ( A K ) を処置する方法であって、 ( i ) 適切な時間、約 3 8 ~ 約 4 2 の皮膚温度を達成するために、熱送達装置を用いて、上記対象の皮膚の病変領域に熱を加えること ; ( i i ) 温置された医薬組成物を与えるために、約 1 4 時間未満の期間、光活性剤を含む医薬組成物を温置すること ; ( i i i ) 上記病変領域に、治療的に有効な量の上記温置された医薬組成物を適用すること ; ( i v ) 上記病変領域に赤色光の適切な用量を投与すること、上記光線性角化症を治療処置すること、を含む、方法である。

## 【 0 0 3 6 】

一実施形態において、病変領域は、約 3 0 分間加熱される。特定の実施形態において、病変領域は、約 4 0 に加熱される。

## 【 0 0 3 7 】

例示的な実施形態において、工程 ( i ) を含まない方法と比べて、処置の副作用が低減される。

## 【 0 0 3 8 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 4 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 4 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 3 9 】

特定の実施形態において、温置期間は約 3 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 3 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 4 0 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

## 【 0 0 4 1 】

例示的な実施形態において、温置期間は、約 1 0 分未満、約 5 分未満又は約 1 分未満である。

## 【 0 0 4 2 】

第四の態様において、本発明は、顔の播種性表在性光線性汗孔角化症 ( D S A P ) を処置することを必要としている対象中の顔の播種性表在性光線性汗孔角化症 ( D S A P ) を処置する方法であって、 ) 適切な時間、約 3 8 ~ 約 4 2 の皮膚温度を達成するために、熱送達装置を用いて、上記対象の皮膚の病変領域に熱を加えること ; ( i i ) 温置された医薬組成物を与えるために、約 1 4 時間未満の期間、光活性剤を含む医薬組成物を温置すること ; ( i i i ) 上記病変領域に、治療的に有効な量の上記温置された医薬組成物を適用すること ; ( i i i ) 上記病変領域に赤色光の適切な用量を投与すること、上記 D S

10

20

30

40

50

A Pを治療処置すること、を含む、方法である。

【 0 0 4 3 】

例示的な実施形態において、工程 ( i ) を含まない方法と比べて、処置の副作用が低減される。

【 0 0 4 4 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 4 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 4 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

【 0 0 4 5 】

特定の実施形態において、温置期間は約 3 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 3 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

10

【 0 0 4 6 】

特定の実施形態において、温置期間は約 1 時間未満であるが、あたかも工程 ( i ) の不存在下で医薬組成物が約 1 時間温置されたのと同じの効果を達成する。

【 0 0 4 7 】

例示的な実施形態において、温置期間は、約 1 0 分未満、約 5 分未満又は約 1 分未満である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 8 】

【図 1】図 1 は、実施例 1 に記載されている本発明の方法を用いて、炎症性及び嚢胞性の座瘡を処置した結果を示している。図面に示されているように、対象は、3 ヶ月間 (図 1 B) 及び少なくとも 6 ヶ月間、きれいな状態を保つ。

20

【図 2】図 2 は、異なる時間間隔で、及びポルフィリンカメラを用いて (図 2 B)、実施例 1 に記載された本発明の方法を用いて炎症性及び嚢胞性の座瘡を処置した結果を、示している。

【図 3】図 3 は、実施例 2 に記載されている本発明の方法に従って、四肢上の結節性基底細胞癌を処置した結果を示している。ポルフィリンカメラを用いて、図 3 B 中の加熱された領域中に、ポルフィリンの広い辺縁が示されている。

【図 4】図 4 は、実施例 3 に記載されている本発明の方法に従った、四肢上の再発性結節性及び浸潤性基底細胞癌の結果を示している。

【図 5】図 5 は、実施例 4 に記載されている本発明の方法に従って、頭の浸潤している基底細胞癌を処置した結果を示している。

30

【図 6】図 6 は、ベースラインでの組織像 (図 6 A) 及び処置から 1 ヶ月後 (図 6 B) を含む、実施例 5 に記載されている本発明の方法に従って、頭の浸潤している基底細胞癌を処置した結果を示しており、B C C が残存していないことを示している。

【図 7】図 7 は、実施例 5 に記載されている本発明の方法に従って、S C C - I S を処置した結果を示している。熱は、病変領域周囲に増加したポルフィリン辺縁を作り出すことを示しており、吸収の増加を反映している。

【図 8】図 8 は、本発明の方法を用いて、多病巣の基底細胞癌を処置した結果を示している。

【図 9】図 9 は、実施例 6 に記載されている本発明の方法を用いて、関連する S C C を伴った難治性播種性汗孔角化症を処置した結果を示している。

40

【図 1 0】図 1 0 は、2 0 % A L A ゲルの 2 0 分の温置後におけるポルフィリンの著しい産生を含む、実施例 7 に記載されている処置の結果を示している。

【図 1 1】図 1 1 は、2 0 % A L A ゲルの 3 0 分の温置後におけるポルフィリンのさらに多量の産生を含む、実施例 8 に記載されている処置の結果を示している。

【図 1 2】図 1 2 は、熱の不存在下での、実施例 9 に記載されている処置の結果を示しており、2 0 % A L A ゲルの 6 0 分の温置後におけるポルフィリンの最小限度の産生を示している。

【図 1 3】図 1 3 は、2 0 % A L A 溶液の同時温置の間のポルフィリン画像を示している。

【図 1 4】図 1 4 は、2 0 % A L A 溶液を使用した、熱なし (図 1 4 A) 又は熱あり (図

50



14B)での処置の画像を示しており、加熱された側で、PDT直後に、PDT反応が増加したことを証明した(図14C)。

【図15】図15は、1分の時点で温熱パッドに対して使用され、約15分～約60分の間に測定されたときの様々な設定を示している。

【図16】図16は、20%ALAの17分の温置を用い、約38～約42の温度で暖房器具を使用した本発明の方法の結果を示している。

【図17】図17は、顔の上に中度の炎症性及び膿疱性の座瘡を有する指標患者(index patient)を処置したときに、酢酸ナトリウム加温マスク(皮膚温度40)後の $37\text{ J/cm}^2$ の $635\text{ nm}$ 赤色光とともに、10%アミノレブリン酸(ALA)との1時間の温置を用いた本発明の方法の結果を示している。実施例10に詳述されているように、単回の温熱PDT後に、病変数の低下は9ヶ月持続した。

10

【図18】図18は、顔の上に中度の炎症性及び膿疱性の座瘡を有する指標患者を処置したときに、酢酸ナトリウム加温マスク(皮膚温度40)後の $37\text{ J/cm}^2$ の $635\text{ nm}$ 赤色光とともに、10%アミノレブリン酸との1時間の温置を用いた本発明の方法の結果を示している。実施例11に詳述されているように、単回の温熱PDTの9ヶ月後に、座瘡癬痕の組織修復が示されている。

【図19】図19は、中度に設定された温熱パッド下で(皮膚温度39)、ALA20%との1時間の温置後に、前腕上の基底細胞癌(BCC)周囲に生成された、当初病変のサイズより10倍大きいポルフィリンの辺縁を示している。BCCの面積は $3,580^2$ であり、BCCとポルフィリンの領域は $36,082^2$ である。

20

【図20】図20は、酢酸ナトリウム加温袋下で(皮膚温度42)、ALA20%との30分の温置後に、脚上の扁平上皮癌(SCC)周囲に生成された、当初病変のサイズより9倍大きいポルフィリンの辺縁を示している。SCCの面積は $1,051^2$ であり、SCCとポルフィリンの面積は $9,269^2$ である。

【図21】図21は、酢酸ナトリウム加温袋下で(皮膚温度42)、ALA10%との30分の温置から2ヶ月後における、胸部の基底細胞癌(BCC)の消失を示しており、ポルフィリンの辺縁は、ポルフィリン画像化を用いて実証された。

【図22】図22は、室温での標準的な3時間の温置(30の皮膚温度)と比較された、40の皮膚温度で(酢酸ナトリウム加温マスクを使用)、30分間、10%アミノレブリン酸(ALA)とともに温置した後における顔の皮膚上でのポルフィリン産生の増加を実証する、ポルフィリン画像化を用いた分割面研究の結果を示している。

30

【図23】図23は、室温での(室温70°F、皮膚温度30)標準的な1時間の温置と比較された、酢酸ナトリウム加温マスクを用いた40での20%ALAとの30分の温置後における光線性角化症を有する顔の皮膚上での増加したポルフィリン産生を示している。実施例12に記載されているように、増加したポルフィリン産生を測定し、図示した。

【発明を実施するための形態】

【0049】

本発明は、皮膚の加熱は光線力学的療法(PDT)の効力を増加させ、感光性剤(又は感光性剤を含む医薬組成物)に対する温置時間の短縮及び光活性剤(又は光活性剤を含む医薬組成物)の増加された吸収を可能にするという観察に基づいている。例示的な実施形態において、本発明の方法は、疾患又は障害の完全な消失及び/又は低減された再発など、改善された結果を可能にする。

40

【0050】

I. 定義

本明細書において使用される「座瘡」という用語は、毛囊脂腺毛包(pilosebaceous follicles)及び/又は皮膚腺(skin glands)の炎症性疾患を表し、通常、丘疹、膿疱、膿胞、結節、面皰、その他の染み(blemishes)又は皮膚病変によって特徴付けられる。

【0051】

50

本明細書において使用される「光線性角化症」又は「AK」という用語は、日光などの放射エネルギーへの長期曝露によって引き起こされ、及び日光などの放射エネルギーへの長期曝露と関連する前がん性皮膚病変を表す。光線性角化症の病変は、皮膚の太陽に曝された領域上に発生する小さく、赤い、粗い角質増殖性病変である。

【0052】

本明細書において使用される「投与する」及び「投与」という用語は、局所、真皮下(subdermal)、皮下、皮内、経腸、非経口、直腸、鼻、静脈内、筋肉内、腹腔内又はその他の経路によるなど、対象に物質を提供すること又は物質の提供を惹起することを表す。

【0053】

本明細書において使用される「基底細胞癌」又は「BCC」という用語は、表皮の基底層中に存在する角化細胞の悪性新生物を表す。基底細胞癌は、通常、UV光線に曝される領域、特に、頭、顔及び首に発症する。通例、BCCは、原発部位を超えて広がらないが、局所的に破壊性となることがある。BCCは、結節潰瘍型、表在型、色素型又は斑状強皮型として分類され得る。

【0054】

本明細書において使用される「青色光」という用語は、約380nm~500nmの波長を有する光を表し、可視青色光は約475nmの波長を有する。

【0055】

本明細書において使用される「がん」という用語は、制御されない細胞分裂によって特徴付けられ、多くの場合、これらの細胞が浸潤(invasion)を通じた隣接組織中での直接的増殖によって又は転移を通じた遠くの部位での定着(implantation)によって他の組織に浸潤する能力によって特徴付けられる疾患又は障害を表す。

【0056】

本明細書において使用される「薬物・光間隔」という用語は、病変領域への光増感剤の投与と病変領域への光の投与との間の期間を表す。

【0057】

本明細書において使用される「曝露の期間」という用語は、皮膚が治療剤(例えば、薬物)又はその他の治療様式(例えば、熱、光)に継続的に曝されている時間を表す。

【0058】

本明細書において使用される「処置の期間」という用語は、処置の一サイクルの開始と終了との間の時間を表す。

【0059】

本明細書において使用される「有効量」という用語は、単独で又は治療計画の一部として、求められている、組織、系、動物又はヒトでの生物学的又は医学的応答を惹起する量を表す。

【0060】

耐容性に関連して本明細書において使用される「本質的にない」という用語は、火傷若しくは刺傷、潮紅若しくは発赤又は軽度の一過性現象など、症候中に現れる皮膚刺激現象の些細な又は僅少な発生を表す。

【0061】

安全性に関連して本明細書において使用される「本質的にない」という用語は、全身性の又は重大な有害事象の些細な又は僅少な発生を表す。

【0062】

本明細書において使用される「熱・薬物間隔」という用語は、病変領域への熱の投与と病変領域への光増感剤の投与との間の期間を表す。

【0063】

本明細書において「高い割合の臨床的応答」又は「高い効力」又は「実質的な減少」という用語は、病変数の約45%以上の低下、又は対象が「きれい」若しくは「ほぼきれい」という成功基準を満たした場合、又は「ベースラインからの2等級の改善」に関連する

10

20

30

40

50

ことができる。

【0064】

非黒色腫皮膚がんに関連して本明細書において使用される「高リスク位置」という用語は、中央の顔、目蓋、眉毛、眼窩周囲、鼻、唇〔皮膚及び赤唇（vermilion）〕、顎、下顎、耳介前及び耳介後の皮膚／溝、側頭（temple）、耳）などの顔の領域；生殖器；手及び足を表す。

【0065】

本明細書において使用される「阻害する」という用語（及び又は「低減する」、「軽減する」又は「抑制する」又は「回避する」又はこれらの用語のあらゆる変形などの類似の用語）は、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少又は完全な阻害を表す。

10

【0066】

本明細書において使用される「病変」という用語は、皮膚の罹患領域を表す。

【0067】

本明細書において使用される「病変数」という用語は、身体の指定された領域中に（例えば、顔の場合には、額、左右の頬、鼻及び顎の上に）存在する病変（例えば、丘疹及び膿疱）の数を表す。

【0068】

本明細書において使用される「光」若しくは「放射」という用語又は類似の用語は、全ての波長を含む。好ましくは、放射波長は、光増感剤を励起する波長に合致するように選択される。さらにより好ましくは、放射波長は、光増感化合物の励起波長に合致し、及び非標的組織による低い吸収を有する。さらに、本発明において、放射は、その強度、持続時間及び感光性剤の投与に関するタイミングによって定義される。強度は、放射が皮膚を貫通し、及び／又は処置されるべき標的組織に到達するのに十分でなければならない。持続時間は、標的組織に対して作用するのに十分な感光性剤を光活性化させるのに十分でなければならない。

20

【0069】

「低用量光」という用語は、明瞭な細胞損傷、壊死、紅斑又は炎症を引き起こさない、光感受性物質によって吸収されることが可能な波長の光の用量を表す。

【0070】

非黒色腫皮膚がんに関連して本明細書において使用される「低リスク位置」という用語は、体幹又は四肢の領域を表す。

30

【0071】

本明細書において使用される「辺縁」という用語は、腫瘍部位に直接隣接し又は腫瘍部位を取り囲んでいるが、癌腫の眼に見える徴候を一切示していない領域を表す。皮膚の様々な悪性病変に対して推奨される「標準的な」外科的縁（surgical margins）は様々である。

【0072】

非黒色腫皮膚がんに関連して本明細書において使用される「中リスク位置」という用語は、頬、額、頭皮及び首を含む。

【0073】

40

本明細書において使用される「光線力学的療法」又は「PDT」という用語は、（例えば、皮膚又は粘膜への）光増感剤の投与の投与後に、光増感剤を活性化し、これを細胞毒性形態へ転化させて、細胞の破壊をもたらす、これによって、疾患の処置をもたらすために、光活性化光に曝露することを含む技術を表す。（Kennedy J C. et al. J Photochem Photobiol B. 1990を参照）。

【0074】

本明細書において使用される「光増感剤（photosensitizing agent）」又は「光感受性物質（photosensitizer）」又は「又は光活性（photoactive）」などという用語は、光エネルギーに対して感受性、反応性、受容性又は応答性である、材料、元素、化学物質、溶液、化合物、物（matter）又は物

50

質を表す。ある実施形態において、光増感剤は、活性化可能であり得る、すなわち、あるバイオマーカーに対して特異的に応答する調節された単一のO<sub>2</sub>産生であり得る。

【0075】

本明細書において使用される「ポルフィリン」という用語は、メチン架橋(=C-H-)を介して、その炭素原子において相互接続された4つの修飾されたピロールサブユニットから構成されている、複素環式大員環有機化合物の群を表す。環拡張ポルフィリンは、複素環の数を増加させること又は既存のポルフィリン骨格の炭素を架橋することによって、(phi)電子共役の拡張から生じる。

【0076】

本明細書において使用される「赤色光」という用語は、約620nm~約750nmの波長を有する光を表す。

10

【0077】

本明細書において使用される「安全な」という用語は、有害事象(例えば、処置の過程で現れる又は悪化する、あらゆる好ましくない又は意図されない、徴候、症候又は疾患)を持たないこと又は本質的に持たないことを意味する。

【0078】

本明細書において使用される「瘢痕」という用語は、皮膚又は組織に対する損傷の治癒の間に生成される痕を表す。瘢痕は恒久的であり、完全に除去することはできない。本明細書に記載されている方法に従って処置される瘢痕には、例えば、萎縮性瘢痕及び肥厚性瘢痕が含まれる。より具体的には、座瘡瘢痕は、アイスピック、ボックスカー、ローリング、橋とトンネル(bridges and tunnels)、全体の萎縮(gross atrophy)、異栄養性(dystrophic)又はケロイド瘢痕であり得る。

20

【0079】

本明細書において使用される「標的」という用語は、開示されている方法によって弱められること又は破壊されることが予定されている、対象の細胞又は組織を表す。標的は、光増感剤を取り込み、次いで、十分な放射が当てられると、標的組織は弱められ又は破壊される。

【0080】

逆に、本明細書において使用される「非標的」という用語は、処置方法によって弱められること又は破壊されることが意図されていない、対象の細胞又は組織を表す。これらの非標的細胞には、他の健康な組織の非標的細胞が含まれるが、これに限定されない。

30

【0081】

本明細書において使用される「治療的に有効な量」という用語は、対象を処置するのに十分である治療剤又は治療様式の量を表す。治療剤及び/又は治療様式の有効量は、個体の感受性の程度、個体の年齢、性別及び体重並びに個体の特異体質的応答などの要素に従って変動するであろう。

【0082】

本明細書において使用される「局所」という用語は、例えば、手又は塗布器(applicator)の使用によって、処置の必要がある皮膚の上に直接置く(laying)又は広げる(spreading)ことを表す。

40

【0083】

本明細書において使用される「皮膚」という用語は、ヒトなどの哺乳動物の対象の表面の大半を覆う、表皮、真皮及び下皮(hypodermis)(すなわち、皮下組織)などの多層器官であり、外皮に接触している粘膜も含む。

【0084】

本明細書において使用される「皮膚がん」という用語は、黒子、悪性(lentigo、maligna)、黒色腫、角化棘細胞腫、基底細胞癌(BCC)、扁平上皮癌(SCC)、メルケル細胞癌(MCC)、肉腫、血管肉腫、皮膚リンパ腫、汗腺癌(sweat gland carcinoma)及び脂腺癌を表す。

【0085】

50

本明細書において使用される「扁平上皮癌」又は「ＳＣＣ」という用語は、皮膚の扁平上皮細胞中で発達する皮膚がんの一形態を表し、皮膚扁平上皮癌と称されることがある。ＢＣＣと同様に、ＳＣＣは、頭、顔及び首など高水準のＵＶ曝露を有する皮膚の領域を冒す傾向がある。ＳＣＣは、通常、迅速に増殖し、転移しやすい。ＳＣＣは、新規に又は光線性角化症から（約０．５～１６％の転換率）生じ得る。ＳＣＣは、一般に、原位置の（表皮の全厚さを含む）又は浸潤性の（基底膜を貫通する）ＳＣＣとして分類される。浸潤性ＳＣＣは、十分に、中度に又は不十分に分化されたとしてさらに分類することができる。

【００８６】

本明細書において使用される「対象」という用語は、哺乳動物、例えば、ヒト、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコ、鳥など）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、家禽など）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、鳥など）を表す。いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【００８７】

本明細書において使用される「熱処置装置」という用語は、直接的であるか又は間接的であるかを問わず、皮膚を加熱することができる一切の装置を表す。

【００８８】

本明細書において使用される「処置する」又は「処置している」という用語は、（ｉ）哺乳動物中で発症する疾患の臨床的症候の出現を抑制若しくは遅延すること；（ｉｉ）疾患を阻害すること、すなわち、疾患の発症若しくはその再発若しくはその少なくとも一つの臨床的症候若しくは不顕性症候を停止し、低減し若しくは遅延すること、又は（ｉｉｉ）疾患の臨床的症候若しくは不顕性症候の１つ以上を緩和若しくは減弱することを表す。

【００８９】

本明細書において使用される「局所」という用語は、身体表面上への適用による化合物の投与に関し、経皮投与及び粘膜を通じた投与を含むが、これらに限定されない。

【００９０】

#### ＩＩ．処置の方法

本発明は、熱と共に光線力学的療法（ＰＤＴ）を用いて、皮膚の疾患又は障害を処置する方法を提供する。

【００９１】

有利であることに、本発明の方法は、同等の又はより優れた結果を達成しながら、本分野において既知の方法と比べて、感光性剤の温置時間及び／又は処置の期間の短縮を可能とする。例示的な実施形態において、本発明の方法は、従来の処置と比べて、改善された結果を与える。皮膚がんを処置するために使用される場合、本発明の方法は、完全な切開率の増加を可能にし、再発の低下又は再発までの時間の短縮をもたらす。

【００９２】

一実施形態において、本発明は、皮膚疾患又は障害を処置することを必要としている対象中の皮膚疾患又は障害を処置する方法であって、（ｉ）適切な時間、適切な温度を達成するために、熱送達装置を用いて、上記対象の皮膚の病変領域に熱を投与すること；（ｉｉ）温置された医薬組成物を与えるために、約１４時間未満の期間、光活性剤を含む医薬組成物を温置すること；（ｉｉｉ）適切な期間、上記病変領域に、治療的に有効な量の上記温置された医薬組成物を投与すること；（ｉｉｉ）上記病変領域に光の用量を投与し、これにより、上記皮膚疾患又は障害を処置すること、を含む、方法である。

【００９３】

#### 皮膚疾患及び障害

本発明の方法によって処置される皮膚の疾患又は障害は、種々であり得る。特定の実施形態において、皮膚疾患又は障害は、がん性病変、前がん性病変又は座瘡である。処置されることができ皮膚の領域には、頭、顔、首、腕、脚（ｌｅｇｓ）及び胴、手及び足（ｆｅｅｔ）上の皮膚の一部が含まれる。特定の実施形態において、処置されるべき領域は、頭顔、首又はこれらの一部である。

【００９４】

10

20

30

40

50

光線性角化症。一実施形態において、本発明の方法に従って処置されるべき皮膚障害は、前がん性病変である。特定の実施形態において、前がん性病変は、光線性角化症（ＡＫ）である。ＡＫ（日光角化症としても知られる。）は、最も一般的な前がん性皮膚病変であり、多くの場合、多発性の外皮様うろこ状増殖として現れる。光線性角化症病変は、一般に、直径約２ｍｍ～約７ｍｍの大きさである。ＡＫ病変は、皮膚のような色から赤みがかった色まで変動し得、しばしば、角質増殖性である。

【００９５】

ＡＫは、典型的には、紫外（ＵＶ）光への過剰曝露によって引き起こされる。稀な事例では、ＡＫは、Ｘ線への過剰曝露によって引き起こされることがある。これらの病変は、通例、顔、頭（無毛の頭皮）、耳、肩、首、腕、前腕及び手など、太陽に曝される領域上に現れる。特定の実施形態において、本発明の方法に従って処置される疾患又は障害は、顔、首又はこれらの一部の上のＡＫである。

【００９６】

一実施形態において、本発明の方法は、光線性角化症以外の前がん性病変を処置するために使用される。特定の実施形態において、本発明の方法は、光線性角化症以外の皮膚の疾患又は障害を処置するために使用される。

【００９７】

非黒色腫皮膚がん。別の実施形態において、本発明の方法に従って処置される皮膚障害は、がん性病変である。特定の実施形態において、がん性病変は非黒色腫皮膚がん（ＮＭＳＣ）である。非黒色腫皮膚がんには、黒色腫でない、皮膚内に発生するがんの全ての種類が含まれる。ＮＭＳＣの最も一般的な種類は、基底細胞癌（ＢＣＣ）及び扁平上皮癌（ＳＣＣ）である。ＢＣＣ及びＳＣＣは、これらを黒色腫と区別するために、時に「角化細胞癌（keratinocyte carcinomas）」とも称される。

【００９８】

基底細胞癌は、表皮、毛包及びエクリン汗腺の基底角化細胞から生じる。皮膚がんの約８０％は、通例は頭及び首（約９０％）上にあるこの種類の細胞から発症する。ＢＣＣは、通常、ゆっくり増殖し（例えば、数年かけて１～２ｃｍ）、身体の他の部分に広がることは稀である（０．０００３～０．０５％）。主要な腫瘍塊との連続を維持している不顕性の指様伸長の不規則な増殖を通じて、腫瘍は三次元的な様式で組織に浸潤する。活発に増殖する組織は、病変の外縁に存在し、中央領域では、細胞のアポトーシスとその結果生じる潰瘍化を伴う。

【００９９】

ＢＣＣの臨床的特徴は、サブタイプに依存する。結節性ＢＣＣ（「古典的基底細胞癌」としても知られる。）は、最も一般的なサブタイプであり（症例の６０％より多い）、ピンク色の結節として現れ、巻いた端部、表面の毛細血管拡張症及び潰瘍化又は痂皮を伴う。

【０１００】

表在性ＢＣＣは、症例の最大２０％を占め、太陽から保護された部位上の胴体の上にししばしば見られる。ピンク色のうろこ状斑又は薄いプラークとして現れるので、表在性ＢＣＣは、ボーエン病、乾癬、貨幣状湿疹（discoid eczema）又は体部白癬と間違えられることがある。色素性ＢＣＣは、極東出身の患者で、より一般的に発生し、結節性黒色腫と間違えられることがある。モルフェア型（硬化性）ＢＣＣ（癬痕性基底細胞癌としても知られる。）は、予後が最も悪く、微かな癬痕様プラークとして現れ、曖昧な辺縁を有する。

【０１０１】

組織学的には、ＢＣＣは、未分化型又は分化型であり得る。未分化ＢＣＣには、典型的には、色素性ＢＣＣ、表在性ＢＣＣ、硬化性ＢＣＣ及び浸潤性ＢＣＣ（組織学的サブタイプ）が含まれる。結節性ＢＣＣは、通例、分化している。分化したＢＣＣの他の形態には、角化性ＢＣＣ、脂腺性分化を有するＢＣＣ及び腺様ＢＣＣが含まれる。診断を確認し、ＢＣＣの組織学的サブタイプを決定するために使用され得る生検の種類には、薄片生検及びパンチ生検が含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0102】

一実施形態において、本発明の方法は、未分化 B C C、より具体的には、表在性 B C C を処置するために使用される。

## 【0103】

別の実施形態において、本発明の方法は、分化 B C C、より具体的には、結節性 B C C を処置するために使用される。

## 【0104】

例示的な実施形態において、本発明の方法に従って処置される B C C は、混合型の組織学的パターンを有する、すなわち、2 つ以上の主要な組織学的パターンを含有する。

## 【0105】

B C C は、主として、U V 光への累積的曝露によって引き起こされるが、以前に放射を受けたことがある対象においても起こり得る。高齢者及び男性に、増大したリスクが伴う。その他のリスク因子には、火傷の瘢痕、天然痘の瘢痕、色素性乾皮症及び基底細胞母斑症候群が含まれる。B C C の発症後、患者は、他の部位に後続の B C C を発症するリスクが著しく増大する。

## 【0106】

一実施形態において、本発明の方法は、B C C を処置するために使用され得る。特定の実施形態において、上記方法は、結節性、微小結節性、嚢胞性、浸潤性、表在性、色素性、蚕食性潰瘍（「ヤコビ潰瘍（J a c o b i u l c e r）」としても知られる。）、ピンカス型線維上皮腫、倍数体、小孔様の（p o r e - l i k e）又は異常な（a b e r r a n t）B C C からなる群から選択される B C C を処置するために使用され得る。

## 【0107】

例示的な実施形態において、本発明に従って処置される B C C は、頭、首又は顔の上に存在する。一実施形態において、B C C は、鼻、チェック（c h e c k）、眼窩周囲領域、耳介領域、耳、側頭（t e m p l e）、額又は頭皮から選択される標的部位に存在する。

## 【0108】

例示的な実施形態において、本発明に従って処置される B C C は、胴、四肢、手又は足の上に存在する。

## 【0109】

病変のサイズは、種々であり得る。一実施形態において、B C C は約 2 c m 未満である。別の実施形態において、B C C は、約 2 c m を超えるか、約 3 c m を超えるか、約 4 c m を超えるか、約 5 c m を超えるか又は約 6 c m を超える。病変の側方の限界画定は、ダーモスコピーによって補助を受けてもよく、深い境界決定は、生検及び/又は画像診断技術によって推定することができる。

## 【0110】

B C C は、原発性、不完全に切除され、又は再発性であり得る。特定の実施形態において、B C C は原発性ではない。B C C は、例示的な実施形態において、結節性又は浸潤性であり得る。

## 【0111】

B C C は、再発に関して、低リスク、中リスク又は高リスクの B C C であり得る。

## 【0112】

一実施形態において、本発明に従って処置される B C C は、位置又は大きさ又は両方に基づいて、再発に関して低リスクの B C C である。特定の実施形態において、病変は、低リスク位置にあり、及び 20 m m 未満の大きさであり；中リスク位置にあり、及び 10 m m 未満の大きさであり、；又は高リスク位置にあり、及び 6 m m 未満の大きさである。また、病変は、境界に照らして、すなわち、境界が十分に画定されていて、低リスクと考えられ得る。

## 【0113】

別の実施形態において、本発明の方法に従って処置される B C C は、位置又は大きさ又は両方に基づいて、再発に関して高リスクの（又はより高リスクの）B C C である。特定

10

20

30

40

50

の実施形態において、病変は、低リスク位置にあり、及び20mm以上の大きさであり；中リスク位置にあり、及び10mm以上の大きさであり、；又は高リスク位置にあり、及び6mm以上の大きさである。また、境界に照らして、すなわち、境界が十分に画定されておらず、又は再発性であるので、病変は高リスクと考えられ得る。

【0114】

皮膚がんの約20%が、扁平上皮細胞 - 表皮のほとんどを占める平坦なうろこ様の細胞から発症する。SCCは、BCCより、身体他の部分に伝播しやすいが、黒色腫よりはるかに伝播しにくい。

【0115】

最も一般的なリスク因子は、BCCのように、UV放射への累積的曝露である。他のリスク因子には、薄い体色（例えば、青い目、金髪）、化学的発癌、慢性放射線皮膚炎、HPV、色素性乾皮症及び眼皮膚白皮症が含まれる。

10

【0116】

SCCは、新規に生じることがあり、又は光線性角化症（AK）が先行することがある。約0.0003%～約0.05%の既知の転換率が存在する。AKは表皮の一部のみに及び、組織学的には、AKはSCCと区別される。原位置のSCCは、表皮の完全な厚さに及び、境界が明確に画定されており、紅斑性のうろこ状丘疹又はプラークによって特徴付けられる。浸潤性SCCは、さらに、表皮の基底膜の貫通を伴い、硬化した落屑性丘疹又はプラークによって特徴付けられる。浸潤性SCCは、中度に又は不十分に分化したと分類されることもあり、分化の程度は侵襲性と相関する。

20

【0117】

一実施形態において、本発明の方法は、SCCを処置するために使用され得る。特定の実施形態において、SCCは、AKによって先行される。

【0118】

別の特定の実施形態において、SCCは新規である、すなわち、患者は、以前に、AKと診断されたことがない。

【0119】

一実施形態において、本発明の方法は、原位置のSCCを処置するために使用される。

【0120】

別の実施形態において、本発明の方法は、浸潤性SCCを処置するために使用される。特定の実施形態において、上記方法は、十分に分化したSCC、中度に分化したSCC及び不十分に分化したSCCを含む群から選択される浸潤性SCCを処置するために使用される。

30

【0121】

病変の位置は、種々であり得る。例示的な実施形態において、本発明に従って処置されるSCCは、頭、首又は顔の上に存在する。一実施形態において、SCCは、鼻、チェック（check）、眼窩周囲領域、耳介領域、耳、側頭（temple）、額又は頭皮から選択される標的部位に存在する。

【0122】

病変のサイズは、種々であり得る。一実施形態において、SCCの大きさは約2cm未満である。別の実施形態において、SCCの大きさは、約2cmを超えるか、約3cmを超えるか、約4cmを超えるか、約5cmを超えるか又は約6cmを超える。

40

【0123】

病変の厚さは、種々であり得る。一実施形態において、SCCの厚さは約2mm未満である。別の実施形態において、SCCの厚さは、約2mmを超えるか、約4mmを超えるか、約6mmを超えるか又は約6mmを超える。例示的な実施形態において、SCCは、皮下脂肪を超えており、又は神経周囲浸潤（PNI）によって特徴付けられる。

【0124】

SCCは、原発性、不完全に切除され、又は再発性であり得る。特定の実施形態において、SCCは原発性ではない。例示的な実施形態において、SCCは、局所領域的に再発

50



性 ( L R R ; l o c o - r e g i o n a l l y r e c u r r e n t ) である。

【 0 1 2 5 】

S C C は、再発に関して、低リスク、中リスク又は高リスクの S C C であり得る。

【 0 1 2 6 】

一実施形態において、本発明に従って処置される S C C は、位置又は大きさ又は両方に基づいて、再発に関して低リスクの S C C である。特定の実施形態において、病変は、低リスク位置にあり、及び 2 0 m m 未満の大きさであり；中リスク位置にあり、及び 1 0 m m 未満の大きさであり、；又は高リスク位置にあり、及び 6 m m 未満の大きさである。また、病変は、境界に照らして、すなわち、境界が十分に画定されており、又は病変が十分に分化しており、若しくは 2 m m 未満の深さを有するので、低リスクと考えられ得る。

10

【 0 1 2 7 】

別の実施形態において、本発明に従って処置される S C C は、位置又は大きさ又は両方に基づいて、再発に関して高リスクの（又はより高リスクの）S C C である。特定の実施形態において、病変は、低リスク位置にあり、及び 2 0 m m 以上の大きさであり；中リスク位置にあり、及び 1 0 m m 以上の大きさであり、；又は高リスク位置にあり、及び 6 m m 以上の大きさである。また、境界に照らして、すなわち、境界が十分に画定されておらず、又は再発性であるので、病変は高リスクと考えられ得る。また、不十分に分化されており、又は 2 m m を超える深さを有するので、病変は高リスクと考えられ得る。

【 0 1 2 8 】

本発明の方法に従って処置されることができる他の非黒色腫皮膚がんには、メルケル細胞癌、皮膚（スキン）リンパ腫、カポジ肉腫、皮膚付属器腫瘍及び肉腫などが含まれる。

20

【 0 1 2 9 】

座瘡。さらなる実施形態において、皮膚疾患又は障害は座瘡である。座瘡は、身体上のあらゆる場所に発生することができる一般的な皮膚症状であるが、しばしば、顔及び背中の上に発生する。座瘡は、典型的には、思春期に発生するが、あらゆる年齢で発生することができる。処置がないと、座瘡が消失するにつれて、黒ずんだ点及び瘢痕が、皮膚上に出現し得る。

【 0 1 3 0 】

座瘡は、1つの因子又は因子の組み合わせによって引き起こされる得、一般に、遺伝学的素因、皮脂腺による皮脂の過剰産生、皮脂腺毛包上皮 ( s e b a c e o u s f o l l i c u l a r e p i t h e l i u m ) の異常な落屑を伴う角化過程の変化、プロピオニバクテリウム・アクネス ( P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s ) の増殖及び皮膚炎症性媒介物質の放出が含まれる。

30

【 0 1 3 1 】

座瘡は、非炎症性又は炎症性として分類することができる。非炎症性座瘡には、一般に、稗粒腫（通例、小さく、皮膚の下に留まる）及び黒色面皰（通例、目で見える）が含まれる。

【 0 1 3 2 】

炎症性座瘡には、丘疹（小さな、通常、ピンク色の隆起）、膿疱（基部は赤く、上部に膿を有する）、結節（皮膚内に深く埋め込まれた大きな充実型の有痛性面皰）及び膿胞（有痛性であり、膿に満たされている）が含まれる。炎症に寄与する因子には、細菌感染（プロピオニバクテリウム・アクネス ( P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s ) ）、遊離の脂肪酸及び皮脂、炎症促進性媒介物質（ I L - 1 a 、 I L - b 、 T N F ）及び壊死組織片（ d e b r i s ）が含まれる。

40

【 0 1 3 3 】

本明細書に開示されている方法によって処置することができる座瘡の代表的な非限定的種類には、尋常性座瘡、面皰性座瘡、丘疹性座瘡、月経前座瘡 ( p r e m e n s t r u a l a c n e ) 、思春期前座瘡、毒物性座瘡、化粧品性座瘡、ポマード性座瘡 ( p o m a d e a c n e ) 、洗剤性座瘡、表皮剥離性座瘡、グラム陰性座瘡 ( g r a m n e g a t i v e a c n e ) 、須毛部仮性毛包炎、毛包炎、口囲皮膚炎、化膿性汗腺炎 ( h i d d

50

radenitis suppurativa)、嚢胞性座瘡、萎縮性座瘡(acne atrophica)、臭化物座瘡、塩素座瘡、集簇性座瘡、洗剤性座瘡、流行性座瘡(epidemic acne)、夏季座瘡、劇症型座瘡、ハロゲン座瘡、硬結性座瘡、ヨウ化物座瘡、ケロイド座瘡、機械的座瘡、丘疹性座瘡、ポマード性座瘡、月経前座瘡(premenstrual acne)、膿疱性座瘡、壊血病性座瘡(acne scorbutica)、腺病性座瘡(acne scrofulosorum)、蕁麻疹様座瘡(acne urticata)、痘瘡状座瘡、毒物性座瘡、プロピオン酸座瘡(propionic acne)、表皮剥離性座瘡、グラム陰性座瘡、ステロイド座瘡、結節嚢胞性座瘡及び酒さ性座瘡が含まれる。

【0134】

10

座瘡病変の様々な段階を分類するために、等級付けシステムも使用され得る。等級1、微小面皰(microcomedone)は、稗粒腫又は黒色面皰として出現することができる。等級2は、丘疹、すなわち、小さなピンク色の炎症性隆起である。等級3は、丘疹より見やすい炎症を有する膿疱病変である。等級4は、皮膚内に深く広がる結節性又は巨大な有痛性充実型病変である。等級5は、極めて巨大な有痛性の、炎症を生じた病変である。

【0135】

一実施形態において、本発明の方法に従って処置される疾患又は障害は、座瘡である。例示的な実施形態において、疾患又は障害は、顔、首又はこれらの一部の上の炎症性座瘡である。炎症性座瘡は、軽度に炎症性、中度に炎症性又は重度に炎症性であり得る。

20

【0136】

一実施形態において、本発明の方法に従って処置される疾患又は障害は、軽度の座瘡である。軽度の座瘡は、黒色面皰及び稗粒腫の出現によって一般に分類されるが、丘疹及び膿疱も含むこともできる。

【0137】

別の実施形態において、本発明の方法に従って処置される疾患又は障害は、中度の座瘡である。中度の座瘡は、瘢痕をもたらし得る、より痛みが強く、深く根を下ろした、炎症を生じた病変の出現によって、一般に特徴付けられる。

【0138】

さらなる実施形態において、本発明に従って処置される疾患又は障害は、重度の座瘡である。重度の座瘡は、有痛性であり得、瘢痕を生じ得る嚢胞及び結節など、深く根を下ろした炎症性病変の出現によって、一般に特徴付けられる。

30

【0139】

一実施形態において、本発明に従って処置される疾患又は障害は、重度の座瘡でない。

【0140】

一実施形態において、本発明に従って座瘡を処置される対象は、青年期である。別の実施形態において、対象は成体である。

【0141】

汗孔角化症。一実施形態において、本発明の方法は、プロケラトーシス(prokeratosis)を処置するために使用される。汗孔角化症は、錯角化性円柱と称される臨床的及び組織学的に特徴的な角質増殖性の稜状境界によって取り囲まれた1つ以上の萎縮性斑点によって特徴付けられる角化のクローン性疾患である。

40

【0142】

本発明の方法は、プロケラトーシス(prokeratosis)のあらゆる形態を処置するために使用され得る。古典的なミペリの汗孔角化症(PM)；播種性表在性汗孔角化症(DSAP)；播種性表在性プロケラトーシス(DSP)；線状汗孔角化症、播種性掌蹠プロケラトーシス(PPPD；prokeratosis palmaris et plantaris disseminata)及びPPPDの変形物に相当し得る点状汗孔角化症など、様々な形態が認識される。より一般的でない他の形態も文献中に認められる。

50

## 【0143】

例示的な実施形態において、本発明の方法は、D S A Pを処置するために使用される。  
例示的な実施形態において、本発明の方法は、P Mを処置するために使用される。

## 【0144】

ある実施形態において、本発明の方法は、複数の病変を同時に処置するために使用される。

## 【0145】

加熱

熱は、あらゆる適切な熱送達装置によって、皮膚に投与される。皮膚は、きれいで、乾燥しているべきである。装置は、皮膚に直接適用するように構成されていてもよく、又は熱を間接的に与えるために構成されていてもよい。エネルギー源は、例えば、電氣的、化学的、レーザー、マイクロ波 (microwave) 又は高周波 (radio frequency) であり得る。代表的な非限定的熱送達装置には、温熱パッド、温熱マスク、暖房器具又は赤外線ヒーターが含まれる。

10

## 【0146】

一実施形態において、病変領域は顔であり、熱送達装置はヒートマスク (heat mask) である。例示的な実施形態において、ヒートマスクは、結晶化したときに加熱する酢酸ナトリウムマスクである。結晶化は、典型的には、過飽和酢酸ナトリウムの液体中に埋め込まれた切り込みがある第一鉄金属の小さな平板を曲げることによって引き起こされる。例示的な実施形態において、マスクは、2 プレイ (2 play) ポリプラスチック紙の2層で覆われている。

20

## 【0147】

別の実施形態において、病変領域は四肢であり、熱送達装置は温熱パッドである。温熱パッドは、あらゆる適切な様式で配置され得る。

## 【0148】

ある実施形態において、暖房器具は、例えば、車輪付き台上に暖房器具を置いて、顔の皮膚を加熱するために使用される。対象は、皮膚を加温する理想的な (快適さのために調整する) 距離で、皮膚加熱を調節する。本実施形態において、対象は、保護的なアイウェア (例えば、ゴーグル) を着用すべきである。

## 【0149】

一実施形態において、皮膚は、部屋そのものを単に加熱することによって加熱されない。

30

## 【0150】

熱送達装置が加熱される温度は、処置される疾患又は障害及び位置に応じて、変動し得る。一実施形態において、熱送達装置は、約 20 ~ 50、又はより具体的には、約 20 ~ 約 30、約 30 ~ 約 40 若しくは約 40 ~ 約 50 の温度に加熱される。

## 【0151】

一実施形態において、疾患又は障害は、顔の上の前がん性又はがん性病変であり、熱送達装置は、約 38 ~ 約 42、又はより具体的には、約 40 の温度に加熱される。

## 【0152】

別の実施形態において、疾患又は障害は、四肢の上の前がん性又はがん性病変であり、熱送達装置は、約 38 ~ 約 42、又はより具体的には、約 39 の温度に加熱される。

40

## 【0153】

例示的な実施形態において、皮膚は、熱送達装置の温度に加熱される。例示的な実施形態において、表面における皮膚の温度は、熱送達装置が加熱される温度より低い。

## 【0154】

一実施形態において、皮膚は、約 20 ~ 50、又はより具体的には、約 20 ~ 約 30、約 30 ~ 約 40 若しくは約 40 ~ 約 50 の表面温度に加熱される。

## 【0155】

別の実施形態において、皮膚は、約 37 より高い表面温度に加熱される。特定の実施形態において、皮膚は、約 38 より高い、39 より高い、約 40 より高い、約 41

50

より高い、又は約 42℃より高い表面温度に加熱される。

【0156】

一実施形態において、皮膚は、約 38℃～約 42℃、又はより具体的には、約 40℃の表面温度に加熱される。

【0157】

別の実施形態において、皮膚は、約 38℃～約 42℃、又はより具体的には、約 39℃の表面温度に加熱される。

【0158】

熱への曝露の期間は、種々であり得る。一実施形態において、曝露の期間は、約 1 分～約 90 分、又はより具体的には、約 1 分～約 10 分、約 10 分～約 20 分、約 20 分～約 30 分、約 30 分～約 40 分、約 40 分～約 50 分、約 60 分～約 70 分、約 70 分～約 80 分若しくは約 80 分～約 90 分以上である。

10

【0159】

別の実施形態において、熱への曝露の期間は、約 5 分、約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 25 分、約 30 分、約 35 分、約 40 分、約 45 分、約 50 分、約 55 分、約 60 分、約 65 分、約 70 分、約 75 分又は約 80 分であり、又はこれを超える。

【0160】

特定の実施形態において、皮膚疾患又は障害は、前がん性病変であり、熱への曝露の期間は、約、約 20 分～約 40 分、又はより具体的には、約 30 分である。

【0161】

さらに別の実施形態において、皮膚疾患又は障害は座瘡であり、熱への曝露の期間は、約、約 20 分～約 40 分、又はより具体的には、約 30 分である。

20

【0162】

いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、加熱は、以下の 1 つ以上を増加させると考えられる：皮膚内でのポルフィリン産生の速度、感光性剤の吸収又は病変周囲に処置の辺縁を生成するための病変を取り囲む処置の領域。

【0163】

例示的な実施形態において、皮膚内でのポルフィリン産生の速度は、本明細書に開示されているように加熱することによって、約 10%、約 20%、約 30%、約 40% 又は約 50% 以上、増加される。

30

【0164】

例示的な実施形態において、吸収は、本明細書に開示されているように加熱することによって、約 10%、約 20%、約 30%、約 40% 又は約 50% 以上、増加される。吸収は、感光性剤吸収：病変の深さの増加した比率を反映し得、又は、及び、感光性剤吸収：病変と増加した比率を反映し得る。特定の実施形態において、比率は、約 0.5 : 1～約 1 : 1、より具体的には、約 0.5 : 1、約 0.6 : 1、約 0.7 : 1、約 0.8 : 1、約 0.9 : 1 又は約 1 : 1 又はこれより大きい。

【0165】

例示的な実施形態において、処置の領域は、本明細書に開示されているように加熱することによって、約 10%、約 20%、約 30%、約 40% 又は約 50% 以上、増加される。

40

【0166】

任意に、上記方法は、1 つ以上のさらなる前処置工程、すなわち、感光性剤の適用前、を含み得る。一実施形態において、前処置は、皮膚の搔爬、(例えば、サンドペーパーを用いた)皮膚剥離 (dermoabrasion) 又は微穿孔を含み得る。

【0167】

光増感剤 / 組成物

本発明は、光増感剤の皮膚への適用を含み、光増感剤は、周囲の正常な組織中に蓄積するよりずっと高い程度まで、病変領域中に蓄積する。光増感剤が適切な用量の光で照射されると、活性化された光増感剤は、周囲の分子上酸素へそのエネルギーを渡して、光増感剤を保持していた細胞中に反応性酸素種 (ROS) を生成する。適切な用量の光が使用さ

50

れると、その結果は細胞死である。

【 0 1 6 8 】

光増感剤は、経口的に又は非経口的に、無溶媒で ( n e a t ) 又は慣用の薬学的担体と組み合わせて、投与することができる。

【 0 1 6 9 】

本発明の方法では、あらゆる適切な光増感剤を使用することができる。多数の感光性剤が本分野において公知である。一実施形態において、光感受性物質は、ポルフィリン、クロロフィル及び染料 ( d y e s ) からなる群から選択される。

【 0 1 7 0 】

本発明において使用するのに適した感光性剤の非限定的な例には、フタロシアニン、ポルフィリン、ポルフィリン前駆体、ポルフィセン、ナフタロシアニン、フェノセレナジニウム、ヒポクレリン、ペリレンキノン、テキサフィリン、ベンゾポルフィリン誘導体、アザポルフィリン、プルプリン、ローズベンガル、キサンテン、ポルフィシアニン ( p o r p h y c y a n i n e s )、異性体のポルフィリン、ペンタフィリン、サフィリン、クロリン、ベンゾクロリン、ヒベリシン、アントラキノン、ロダノール ( r h o d a n o l s )、バルピツル酸誘導体、環拡張ポルフィリン、ジピロメテン、クマリン、アゾ染料、アクリジン、ローダミン、アジン誘導体、テトラゾリウム誘導体、サフラニン、インドシアニン、インジゴ誘導体、インジゴトリアジン誘導体、ピロフェオホルバイド、ピロール由来の大環状化合物、天然に存在する又は合成のポルフィリン、天然に存在する又は合成のクロリン、天然に存在する又は合成のバクテリオクロリン、天然に存在する又は合成のイソバクテリオクロリン、ナフタロシアニン、フェノキサジン誘導体、フェノチアジン誘導体、カルコオルガナピリリウム ( c h a l c o o r g a n a p y r y l l i u m ) 誘導体、トリアリールメタン誘導体、ローダミン誘導体、フルオレセイン誘導体、ベルジン誘導体、トルイジンブルー誘導体、メチレンブルー誘導体、メチレンバイオレット誘導体、ナイルブルー誘導体、ナイルレッド誘導体、フェナジン誘導体、ビナシアノール誘導体、プラスモコリンス誘導体及びインジゴ誘導体、並びにこれらの組み合わせが含まれる。

【 0 1 7 1 】

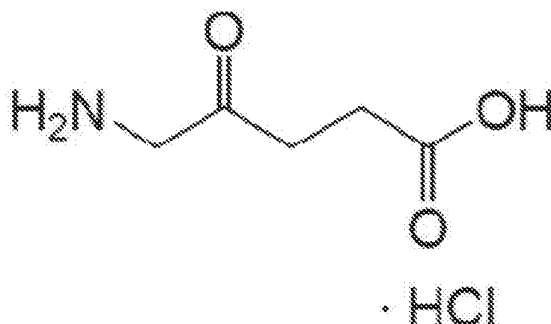
一実施形態において、光増感剤はポルフィリンである。一実施形態において、ポルフィリンは、ヘマトポルフィリン、メタロポルフィリン、ポルフィセン、フェオホルバイド、プルプリン、クロリン、プロトポルフィリン及びフタロシアニンからなる群から選択される。

【 0 1 7 2 】

特定の実施形態において、光増感剤は、5 - アミノレブリン酸 ( A L A ) 又はその誘導体若しくは修飾物 ( m o d i f i c a t i o n ) である。5 - アミノレブリン酸 ( 5 - アミノレブリン酸 ( 5 - a m i n o l a e v u l i n i c a c i d )、 $\gamma$  - アミノレブリン酸、 $\delta$  - アミノレブリン酸 ( d e l t a - a m i n o l a e v u l i n i c a c i d 又は5 - アミノ4 - オキソペンタン酸としても知られる。 ) は、光感受性物質であるプロトポルフィリンIX ( P p I X ) の産生に至る経路における中間体である。

【 0 1 7 3 】

【 化 1 】



10

20

30

40

50

## 5 - アミノレブリン酸 H C L

A L A は、H C L などの塩の形態で、又はアミド若しくはエステルなどの、薬学的に等価な形態で使用する事ができる。本明細書において使用される「A L A」という用語は、上記化合物の全てを表す。

## 【0174】

一実施形態において、光増感剤は非ポルフィリン剤である。具体的実施形態において、非ポルフィリン剤は、アントラキノン、フェノチアジン、ソラレアン ( p s o r a l e a n s )、アントラサイクリン、カルコゲノピルリウム ( c h a l c o g e n o p y r l i u m ) 色素、キサントン、シアニン及びクルクミノイド増感剤からなる群から選択される。

10

## 【0175】

光増感剤は、純粋な形態で投与することができ、非毒性溶媒中に溶解された後に適用することができ、又は局所配合物中で投与することができる。

## 【0176】

医薬組成物として調合される場合、組成物は、薬学的に許容される担体を含み、以下の剤の1つ以上：緩衝剤、共溶媒 ( c o - s o l v e n t )、吸着剤、浸透増強剤、界面活性剤、安定剤、乳化剤、防腐剤、キレート剤、増粘剤、平滑剤 ( s m o o t h i n g a g e n t s )、保湿剤又はポリマーを任意に含有してもよい。

## 【0177】

医薬組成物 (例えば、局所剤形) 中の光増感剤の量は、種々であり得る。一実施形態において、光増感剤は、約 0 . 1 重量% ~ 約 7 5 重量%、より具体的には、約 1 . 0 重量% ~ 約 4 0 重量%、約 2 . 0 重量% ~ 約 3 0 重量%、約 5 . 0 重量% ~ 約 2 5 重量%、約 1 0 重量% ~ 約 2 0 重量%、約 8 重量%、約 1 0 重量%、約 1 2 重量%、約 1 4 重量%、約 1 6 重量%、約 1 8 重量%、約 2 0 重量% 又は約 2 2 重量% の量で存在する。

20

## 【0178】

特定の実施形態において、医薬組成物中の光増感剤の量は、約 1 0 重量% より多い。

## 【0179】

特定の実施形態において、医薬組成物中の光増感剤の量は、約 2 0 重量% である。

## 【0180】

別の実施形態において、医薬組成物中の光増感剤の量は、約 2 0 重量% 未満であり、より具体的には、約 1 5 重量% 未満又は約 1 0 重量% 未満であるが、いずれの事例においても、ゼロより多い。

30

## 【0181】

一実施形態において、光増感剤は、局所送達のために調合されている。局所投薬形態は、クリーム、ゲル、軟膏、ペースト、懸濁液、ローション、泡、スプレー、エアロゾル及び溶液を含むことができる。

## 【0182】

「クリーム」という用語は、油と水の両方を含有する半固体エマルジョン系を表す。水中油クリームは水混和性であり、皮膚中によく吸収される、A q u e o u s C r e a m B P。油中水 (油状) クリームは水と非混和性であり、したがって、皮膚から除去するのがより困難である。これらのクリームは、皮膚軟化剤であり、潤滑化し、潤いを与える (例えば、O i l y C r e a m B P)。両系は、天然の又は合成の界面活性剤又は乳化剤のいずれかの添加を必要とする。

40

## 【0183】

「軟膏」という用語は、その連続相として油又は獣脂 ( g r e a s e ) を有する系を表す。

## 【0184】

軟膏は、半固体の無水物質であり、密封性、皮膚軟化性及び保護的である。軟膏は、経上皮の水の喪失を制約し、したがって、保湿性であり、潤いを与える。軟膏は、脂肪質、例えば、白色ワセリン (鉱油、ワセリン) 及び水溶性、例えば、M a c r o g o l (ポリ

50

エチレングリコール) Ointment BP という 2 つの主要な群に分けることができる。

【0185】

「ローション」という用語は、皮膚科用途において典型的に使用される溶液を表す。

【0186】

「ゲル」という用語は、高分子量ポリマー、例えば、カルボキシポリメチレン (Carbomer BP) 又はメチルセルロースでゲル化された半固体置換物 (permutations) を表し、半可塑性水性ローションとみなすことができる。ゲルは、通例、非脂肪性、水混和性、適用及び洗浄除去が容易であり、身体の毛が多い部分を処置するのに特に適している。

10

【0187】

一実施形態において、感光性剤は、ゲルとして調合される。局所ゲル組成物中で使用するのに適した薬学的に許容されるゲル化剤は、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、Klucel HA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカラギーナン、微結晶セルロース、カルボマー、アルギネート、گرانガム、キサンタンガム、ビーガム (veegum)、ヒドロキエチエチルセルロース (hydroxyethyl cellulose)、グアーガム及びカルボマー類を含むがこれらに限定されない、配合物が病変領域に効果的に適用されることができるよう、配合物に粘度を与える物質である。

【0188】

ゲルは、樟脳、メントール、リドカイン、ジブカイン及びブラモキシンの局所麻酔剤及び鎮痛剤；シクロピロクス、クロロキシレノール、トリアセチン、スルコナゾール、ナスタチン、ウンデシレン酸、トルナフテート、ミコナゾール、クロトリマゾール、オキシコナゾール、グリセオフルビン、エコナゾール、ケトコナゾール及びアムホテリシン B などの抗真菌剤をさらに含むことができる。

20

【0189】

ゲルは、ヨウ素、ポビジン (povidine) - ヨウ素、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ニトロフラジン、過酸化ベンゾイル、過酸化水素、ヘキサクロロフェン、フェノール、レゾルシノール及び塩化セチルピリジニウムなどの、1 つ以上の防腐剤も含むことができる。

【0190】

光増感剤のゲル配合物の pH は、好ましくは、生理的に許容され得る pH 範囲内、例えば、約 4.5 ~ 約 7.5、より好ましくは、約 5.0 ~ 約 6.5 の範囲内、約 5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、5.75、5.8、5.85、5.9、5.95、6.1、6.15、6.2、6.25、6.3、6.35、6.4、6.45 又は 6.5 などである。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。必要に応じて pH を調整するために、酸又は塩基を使用することができる。

30

【0191】

ゲル組成物は、本分野において既知の方法、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1577 - 1591, 1672 - 1673, 866 - 885 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed., 1995); Ghosh, T. K. et al., Transdermal And Topical Drug Delivery Systems (1997) などの標準的な参考テキストによって記載されている方法に従って、組成物の成分を混合することによって調製することができ、両テキストは、参照により、本明細書に組み込まれる。

40

【0192】

例示的な実施形態において、光増感剤は、20% アミノレブリン酸塩酸塩ゲルを含むゲルとして調合される。特定の実施形態において、医薬組成物は、20% の 5 - アミノレブリン酸塩酸塩の局所配合物である LEVULAN (R) KERASTICK (R) である

50

。別の特定の実施形態において、医薬組成物は、LEVULAN(R)KERASTICK(R)ではない。

【0193】

さらなる実施形態において、光増感剤は、10%アミノレブリン酸塩酸塩を含むゲルとして配合される。特定の実施形態において、医薬組成物は、ナノエマルジョンを有するゲルマトリックス中の10%の5-アミノレブリン酸塩酸塩(7.8%の遊離酸と等しい)の非無菌局所配合物であるAMULEZ(R)(Biofronteraから得られる)である。

【0194】

一実施形態において、光増感剤は、適切な量の化合物を含有する単位用量に細分化することができるように、単位投薬量形態(unit dosage form)である。

【0195】

投与されるべき光合成剤(photosynthesizing agent)の量は、光合成剤の選択、処置されるべき症状、投与の様式、個別の対象及び医師の判断に依存する。調製物の特異性に応じて、より少量又はより多量の用量が必要となり得る。一実施形態において、5-アミノレブリン酸塩酸塩ゲル(ALA)1g(78mg)が投与される。

【0196】

病変領域への熱の付与と光増感剤の付与との間の時間は、種々であり得る。これは、「熱・薬物間隔(heat-to-drug interval)」として知られており、秒、分、時間で測定され得、又は日でさえ測定され得る。

【0197】

一実施形態において、熱・薬物間隔は、約1秒～約60秒、又はより具体的には、約1秒～約10秒、約10秒～約20秒、約20秒～約30秒、約30秒～約40秒、約40秒～約50秒若しくは約50秒～約60秒である。

【0198】

別の実施形態において、熱・薬物間隔は、約1分～約60分、より具体的には、約0.1分～約1分、約1分～約5分、約5分～約10分、約10分～約20分、約20分～約30分、約30分～約40分、約40分～約50分又は約50分～約60分である。

【0199】

さらなる実施形態、実施形態において、熱・薬物間隔は、約1時間～約24時間、より具体的には、約1時間～約4時間、約4時間～約8時間、約8時間～12時間、約12時間～約16時間、約16時間～約20時間又は約20時間～約24時間である。

【0200】

組成物は、適切な様式で、好ましくは、局所に投与することができる。局所組成物は、あらゆる適切な様式で、例えば、擦り込み(rubbed on)、注ぎ込み(poured on)、塗布具(例えば、ガーゼパッド、綿棒、包帯など)を用いた塗布などで投与され得る。いくつかの事例では、組成物は、手によって、例えば、擦り込み又は噴霧によって皮膚に塗布することができる、液体、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、固体「スティック」などであり得る。

【0201】

例示的な実施形態において、病変領域は、例えば、顔又は首の上の、前がん性病変又はがん性病変の部位である。いくつかの実施形態において、病変領域は、前がん性病変又はがん性病変の部位を覆う領域であり、例えば、直径約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40又は50cmである。いくつかの実施形態において、適切な位置は、がん予防が所望される領域である。他の実施形態において、適切な位置は、前がん性病変又はがん性病変が以前に除去された部位であり、上記方法は再発を予防するために設計されている。さらに別の実施形態において、適切な位置は、前がん性病変又はがん性病変が以前に不完全に除去された部位である。

【0202】



例示的な実施形態において、病変領域は、例えば、顔の上の座瘡病変の部位である。いくつかの実施形態において、病変領域は、座瘡の部位を覆う領域であり、例えば、直径約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40又は50 cmである。いくつかの実施形態において、適切な位置は、座瘡予防が所望される領域である。

【0203】

感光性剤への曝露の期間は、種々であり得る。一実施形態において、曝露の期間は、約1分～約30分、又はより具体的には、約1分、約5分、約10分、約15分、約20分、約25分若しくは約30分である。

【0204】

例示的な実施形態において、感光性剤への曝露の期間は、皮膚の事前加熱のために、同一の効果を達成しながら、より短くなり得る。一実施形態において、曝露の期間は、同一の効果を達成しながら、約10、約30、約30、約40、約50又は約60%、約70%、約80%又は約90%である。

【0205】

特定の実施形態において、感光性剤への曝露の期間は、約1時間、約45分、約30分であり、又は約30分未満である。

【0206】

温置時間

本発明の一つの有利な特徴は、本発明が可能とする感光性剤の温置時間の短縮である。AKに関するPDTのFDAによる承認は、青色光への曝露前に、ALAとの14時間の温置を必要とする。もっとも、多くの臨床医にとって、これは、処置の延長された期間などの負担を生じる。

【0207】

一実施形態において、温置時間は、約10%を超えるか、約15%を超えるか、約20%を超えるか、約25%を超えるか、30%を超えるか、約35%を超えるか、40%を超えるか、約45%を超えるか、約50%を超えるか、約54%を超えるか、60%を超えるか、約65%を超えるか、70%を超えるか、約75%を超えるか又は80%を超えて、短縮される。

【0208】

別の実施形態において、温置時間は、約10%～約70%、約20%～約60%、約30%～約50%、短縮される。

【0209】

特定の実施形態において、温置時間は、約14時間温置された光活性剤と等価な結果を達成しながら、30%を超えて、短縮される。

【0210】

別の特定の実施形態において、温置時間は、約5時間温置された光活性剤と等価な結果を達成しながら、20%を超えて、短縮される。

【0211】

別の特定の実施形態において、温置時間は、約1時間～約3時間、又はより具体的には、約3時間、約2時間若しくは約1時間温置された光活性剤と等価な結果を達成しながら、10%を超えて、短縮される。

【0212】

別の実施形態において、温置時間は、14時間未満、13時間未満、12時間未満、11時間未満、10時間未満、8時間未満、7時間未満、6時間未満、5時間未満、4時間未満、3時間未満、2時間未満又は1時間未満である。

【0213】

さらなる実施形態において、温置時間は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間又は約8時間以上である。

【0214】

10

20

30

40

50

例示的な実施形態において、温置時間は、約 1 分未満、約 45 秒未満、約 30 秒未満、約 25 秒未満、約 20 秒未満、約 15 秒未満又は 10 秒未満である。

【0215】

例示的な実施形態において、温置時間は、約 30 秒、約 25 秒、約 20 秒、約 18 秒、約 16 秒、約 14 秒、約 12 秒又は約 10 秒であり、又はこれを下回る。

【0216】

例示的な実施形態において、光増感剤は、皮膚への熱の適用と同時に、又は皮膚の加熱前の数秒若しくは数分以内に、又は皮膚の加熱が開始した後に、温置される。

【0217】

光

10

皮膚が加熱され、光感受性物質が適用された後、次いで、感光性剤を活性化するために、酸素の存在下で、適切な波長と十分なパワーの光を処置されるべき領域に照射して、反応性酸素種を生じさせる。これらの反応性酸素種は生体分子と反応し、処置領域中の細胞のいくつかに致命的な損傷を与える。

【0218】

照射する工程は、一般に、活性化されて光を生じる光源を与える工程を含む。光源は、人工の又は自然の光源（例えば、日光）であり得る。

【0219】

光は、レーザー、発光ダイオード LED）又は当業者に既知のその他の光源（例えば、化学発光光源）によって与えることができる。光は単一源によって与えることができ、又は複数の光源を使用することができる。

20

【0220】

例示的な実施形態において、光源は LED ランプである。

【0221】

当てられる放射の量及び波長は、使用される光増感剤の性質に依存する。好ましくは、波長は、光増感剤の励起波長に対応し、又は少なくとも重複するように選択される。さらにより好ましくは、波長は、光増感剤の励起波長に合致し、非標的細胞又は組織による低い吸収を有する。

【0222】

波長は、通例、約 320 nm ~ 約 780 nm の波長を含む可視光及び近赤外光の波長の中にある。しかしながら、特異的な光感受性物質は、通例、特定の波長を有する光に応答する。

30

【0223】

一実施形態において、病変領域に投与される光は青色光である。青色光は、約 380 nm ~ 500 nm の波長を有し、可視青色光は約 475 nm の波長を有する。本発明の方法において使用される青色光の主波長は、種々であり得る。一実施形態において、本発明の方法において使用される青色光の主波長は、約 450 nm ~ 約 475 nm である。特定の実施形態において、本発明の方法において使用される青色光の主波長は、約 450 nm、約 455 nm、約 460 nm、約 465 nm、約 470 nm 又は約 475 nm である。青色光の源は、種々であり得る。一実施形態において、青色光の源は、DUSA Pharmaceuticals から得られる Blu-U (R) である。

40

【0224】

一実施形態において、光は青色光でない。特定の実施形態において、光は Blu-U (R) でない。

【0225】

別の実施形態において、光は青色光ではなく、感光性剤は LEVULON (R) KERASTICK (R) でない。

【0226】

別の実施形態において、光は赤色光である。赤色光は、約 620 nm ~ 約 750 nm の波長を有する。本発明の方法において使用される赤色光の主波長は、約 630 nm ~ 約 6

50

40 nmであり、又はより具体的には、約635 nmである。赤色光の源は、種々であり得る。一実施形態において、赤色光の源は、BF-RhodoLED(R)(BioFronteraから得られる)である。

【0227】

ある実施形態において、光の投与は連続的である。

【0228】

例示的な実施形態において、光源は、対象の傷のない皮膚層の外側に配置される。

【0229】

他の実施形態において、単一の処置内で、光の2以上の投与、例えば、2、3、4以上別々の投与を使用することができる。さらに2つの投与において当てられる光の量は、同一であってもよく、又は異なってもよい。光の第一の適用が有効領域に適用されたら、光増感剤の有効量がさらに組織に浸透するために、十分な時間間隔を経過させるべきである。標的とされる皮膚の具体的な層は、処置されている疾患に応じて変動することができる。

10

【0230】

光への曝露の期間は、放射源のパワーに応じて変動し得る。一実施形態において、曝露の期間は、約1分～約30分、又はより具体的には、約1分～約5分、約5分～約10分、約10分～約15

分、約15分～約20分、約20分～約25分、若しくは約25分～約30分であり、若しくはこれより長い。

【0231】

20

別の実施形態において、曝露の期間は、約1分、約3分、約5分、約8分、10分、約12分、約15分、約18分又は約21分、約25分、約28分又は約31分以上である。

【0232】

光は、光増感剤を活性化するのに十分な期間及び強度で投与されるべきである。効果的な結果を得るために必要な光エネルギーの量は、具体的な対象、対象の種類、光感受性物質及び/又は配合物に対して有効量を評価することによって、予め決定することができる。光エネルギーの量は、処置中のフィードバックに応じて調節することもできる。例えば、送達されている光の量は、光増感剤の浸透の同時分析、組織(例えば、皮膚)中の熱レベル又は対象によって経験されている不快感のレベルに基づいて調節することができる。

【0233】

30

一実施形態において、量又は「用量」は、約5 J/cm<sup>2</sup>～約200 J/cm<sup>2</sup>、又は具体的には、約5 J/cm<sup>2</sup>～約10 J/cm<sup>2</sup>、約10 J/cm<sup>2</sup>～約20 J/cm<sup>2</sup>、約20 J/cm<sup>2</sup>～約30 J/cm<sup>2</sup>、約30 J/cm<sup>2</sup>～約40 J/cm<sup>2</sup>若しくは約40～約50の範囲である。

【0234】

一実施形態において、一実施形態において、本発明は、熱利用、低用量PDT(heat-enabled, low-dose PDT)の方法を提供する。「低用量PDT」とは、使用される放射の強度と光への曝露時間の大幅により低いレベルで(すなわち、低用量光)、全部の光線力学的療法を経験することを意味する。一実施形態において、使用される放射の強度は、従来技術の方法より、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%又は約70%低い。別の実施形態において、放射の量は、約100 J/cm<sup>2</sup>未満、約80 J/cm<sup>2</sup>未満、約70 J/cm<sup>2</sup>未満、又はより具体的には、約65 J/cm<sup>2</sup>未満、約60 J/cm<sup>2</sup>未満、約55 J/cm<sup>2</sup>未満、約50 J/cm<sup>2</sup>未満、約45 J/cm<sup>2</sup>未満、約40 J/cm<sup>2</sup>未満である。

40

【0235】

別の実施形態において、放射の量は、約未満、約40 J/cm<sup>2</sup>未満であり、又はより具体的には、用量は、約35 J/cm<sup>2</sup>～約40 J/cm<sup>2</sup>の範囲であり、又はより具体的には、約37 J/cm<sup>2</sup>である。

【0236】

光のフルエンス率は、種々であり得る。一実施形態において、光源は、約1～約100

50

mW / cm<sup>2</sup> のフルエンス率を有する。

【0237】

皮膚組織の場合には、基底表皮 (basal epidermis) 及び / 又は、表皮の直下にある真皮の上層である真皮乳頭層などの皮膚のより低いレベルに、光感受性物質を到達させるために、好ましくは、十分な時間間隔が与えられる。標的とされる皮膚の具体的な層は、処置されている疾患に応じて変動することができる。例えば、時間間隔は、1時間、30分、10分、5分又はこの範囲内のあらゆる他の間隔とすることができる。光感受性物質が所望のレベルまで皮膚に浸透する十分な時間を与えることに加えて、長すぎる時間を与えることを避けることにも注意を払うべきであり、時間が長すぎると、意図される部位を超えた光増感剤の著しい量の通過をもたらす得る。

10

【0238】

典型的には、光線力学的療法の投与は、1つ以上のセッションの療法 (例えば、1、2、3、4以上のセッションの療法) を対象に投与することを含む。実施形態によると、セッションには、処置領域への光反応性化合物の投与と処置領域の照射の両方を含み、これらは、数時間又は1若しくはそれ以上の日若しくは週の期間にわたって起こり得る。他の実施形態によると、セッションは、処置領域のみの照射のみを含む。いくつかの実施形態において、光線力学的療法は、2つのセッションで投与される。いくつかの実施形態において、光線力学的療法は、1つのセッションのみで投与される。

【0239】

例示的な実施形態において、上記方法は、本発明の光線力学的療法の投与の後に、皮膚の疾患又は障害を監視することをさらに含み、この方法への臨床的応答の欠如は、この方法が反復されるべきこと並びに / 又は感光性剤の量及び / 若しくは光の用量を増加させるべきことを示している。監視は、視覚的検査、触診、画像診断、疾患若しくは障害に関連する1つ以上のバイオマーカーの存在、レベル若しくは活性、並びに / 又は対象から得られた試料中の臨床的応答、又は上記の2つ以上の組み合わせのアッセイを行うことを含み得る。監視は、好ましくは、定期的に行われ、定期的とは、このような開示においては、少なくとも1週間に数回、好ましくはおおむね毎日である。

20

【0240】

疾患又は障害が非黒色腫皮膚がんである場合には、監視は、以下のもの：腫瘍サイズ、腫瘍サイズの変化率、新たな腫瘍の出現 (すなわち、再発)、新たな腫瘍の出現率 (すなわち、再発率)、NMSCの症候の変化、NMSCに関連する新たな症候の出現、生活の質又は上記2つ若しくはそれ以上の組み合わせ以上の1つ (one of more) を対象とし得る。

30

【0241】

一実施形態において、本発明の方法は、事前加熱工程が存在しない同一の方法と比べて、NMSCの再発を低下させる。特定の実施形態において、再発は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%又は約50%以上低下する。別の特定の実施形態において、再発は、約10%未満、約8%未満、約6%未満、約4%未満又は約2%未満である。別の特定の実施形態において、再発は、約10、約9.5、約9、約8.5、約8、約7.5、約7、約6.5、約6、約5.5、約5、約4.5、約4、約3.5、約3、約2.5、約2、約1.5、約1.0又は約0.5であり、又はこれを下回る。再発は、例えば、約6ヶ月、約1年、約2年、約3年、約4年又は約5年など、任意の適切な時点で測定され得る。

40

【0242】

いずれの特定の理論にも拘束されないが、本発明の方法は、腫瘍の辺縁を決定する上で改善を可能にすると考えられる。一実施形態において、腫瘍の辺縁を決定する能力は、本方法を用いて、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%又は50%以上改善される。

【0243】

別の実施形態において、本発明の方法は、事前加熱工程が存在しない同一の方法と比べ

50

て、NMSCの再発までの時間を短縮させる。特定の実施形態において、再発までの時間は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%又は約50%以上短縮される。別の特定の実施形態において、再発までの平均時間は、約1ヶ月～約36ヶ月、又はより具体的には、約1ヶ月、約3ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、約12ヶ月、約15ヶ月、約18ヶ月、約21ヶ月、約24ヶ月、約27ヶ月、約30ヶ月、約33ヶ月若しくは約36ヶ月以上短縮される。

【0244】

有利には、本発明の方法は、工程(i)が存在しない同一の方法と比べて、腫瘍辺縁の決定の改善を可能にする。例示的な実施形態において、腫瘍辺縁を決定する能力は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%又は約50%以上改善される。

10

【0245】

例示的な実施形態において、本発明の方法は、従来の外科的処置と変わらない、辺縁についての精度での処置を可能にする。

【0246】

疾患又は障害が座瘡である場合には、監視は、以下のもの：座瘡病変数、座瘡病変の重度の1つ以上を対象とし得る。

【0247】

一実施形態において、本発明の方法は、対象中の平均座瘡病変数の減少を生じさせる。特定の実施形態において、百分率低下は、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、又は90%以上である。

20

【0248】

特定の実施形態において、本発明の方法は、約40%～約90%、より具体的には、約45%～約85%、さらにより具体的には、約47%～約80%の、対象中での平均座瘡病変数の減少を生じさせる。

【0249】

方法が複数回実施されるにつれて、百分率低下は増加し得る。例えば、平均座瘡病変の減少は、第一の処置後に約30%以上、第二の処置後に約40%以上及び/又は第三の処置後に約50%以上であり得る。

30

【0250】

本発明の方法によって達成される結果は、持続し得る。例えば、平均座瘡病変数の減少は、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月又は約9ヶ月間以上持続し得る。約12ヶ月間以上持続は、臨床的な緩解と考えられ得る。

【0251】

一実施形態において、本発明の方法に従って処置された患者の集団は、工程(i)の不存在下での同一の方法に従って処置された患者と比べて、座瘡病変数の減少を有する。特定の実施形態において、本発明の方法に従って処置された集団中の座瘡病変数は、工程(i)の不存在下での同一の方法に従って処置された患者と比べて、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約60%、約70%、約80%又は約90%以上減少される。

40

【0252】

ある実施形態において、上記方法は、1週～約12週の範囲の期間で、座瘡病変数を低下させる。いくつかの実施形態において、上記方法は、処置された皮膚の発赤、乾燥及び剥離の極めて少数の事例(例えば、1%未満)をもたらす。

【0253】

別の実施形態において、本発明の方法に従って処置された患者の集団は、工程(i)の不存在下での同一の方法に従って処置された患者と比べて、座瘡病変の重度の減少を有する。特定の実施形態において、本発明の方法に従って処置された集団中の座瘡病変の重度

50

は、工程 ( i ) の不存在下での同一の方法に従って処置された患者と比べて、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 % 以上減少される。

【 0 2 5 4 】

本発明の方法は、感光性剤の投与の前に事前加熱工程が存在しない同一の方法と比べて、減弱された副作用をもたらし得る。これらの副作用には、例えば、不快感、落屑及び無菌性膿疱 ( p o s t u l a t i o n ) が含まれる。

【 0 2 5 5 】

一実施形態において、不快感は、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 % 又は約 90 % 以上低下される。

10

【 0 2 5 6 】

別の実施形態において、落屑は、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 % 又は約 90 % 以上低下される。

【 0 2 5 7 】

さらに別の実施形態において、無菌性膿疱 ( p o s t u l a t i o n ) は、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 % 又は約 90 % 以上低下される。

【 0 2 5 8 】

特定の実施形態において、本発明の方法は、溶媒対照群と比べて、6 週、9 週又は 12 週に、治験医師による包括的評価 ( I G A ) における座瘡重度の統計学的に有意な 2 ポイントの低下を与える。

20

【 0 2 5 9 】

別の特定の実施形態において、本発明の方法は、約 2、約 4、約 6、約 10、約 12、約 14、約 16、約 18、約 20、約 22 又は約 24 以上の座瘡病変 ( 非炎症性、炎症性又は両方 ) の数の絶対的低下を与える。

【 0 2 6 0 】

一実施形態において、本発明の方法は、萎縮性の ( 窪んだ ) 座瘡瘢痕のリスクを減少させる。特定の実施形態において、リスクは、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 % 又は約 90 % 以上低下される。

【 0 2 6 1 】

30

I I I . 併用療法

本発明は、上記した事前熱処置を有する P D T の他に、1 つ以上の療法の同時投与を含む処置の方法を含む。本明細書において使用される「併用して」又は「同時投与」という用語は、1 つより多い療法 ( 例えば、2 つ以上の予防剤及び / 又は治療剤 ) の使用を表すために、互換的に使用されることができる。本用語の使用は、療法 ( 例えば、予防剤及び / 又は治療剤 ) が対象に投与される順序を制約しない。

【 0 2 6 2 】

例示的な実施形態において、本発明の方法は、光線性角化症を処置するために使用される 1 つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。このような薬剤の非限定的な例には、5 - フルオロウラシル ( 5 - F U ) 及びイミキモド ( A l d a r a 、 Z y c l a r a ) が含まれる。

40

【 0 2 6 3 】

例示的な実施形態において、本発明の方法は、細胞傷害剤、化学療法剤、シグナル伝達阻害剤 ( a n t i - s i g n a l i n g a g e n t s ) 及び抗血管新生剤など、1 つ以上の抗がん剤の投与と組み合わせて使用され得る。

【 0 2 6 4 】

一実施形態において、本発明の方法は、B C C を処置するために使用される 1 つ以上の薬剤の投与と併用して使用され得る。このような薬剤の非限定的な例には、イミキモド ( A l d a r a 、 Z y c l a r a ) 、フルオロウラシル ( f l u r o u r a c i l ) - 局所 ( E f u d e x 、 C a r a c 、 F l u o r o p l e x ) 、ビスモデギブ及びソニデギブが含

50

まれる。

#### 【0265】

一実施形態において、本発明の方法は、SCCを処置するために使用される1つ以上の薬剤の投与と併用して使用され得る。このような薬剤の非限定的な例には、イミキモド (Aldara、Zyclara)、フルロウラシル (flurouracil) - 局所 (Efudex、Carac、Fluoroplex) 及びセツキシマブ (Erbix) が含まれる。

#### 【0266】

例示的な実施形態において、本発明の方法は、1つ以上の座瘡抑制剤の投与と併用して使用され得る。有用な座瘡抑制活性物質の非限定的な例には、サリチル酸 (o - ヒドロキシ安息香酸)、5 - オクタノイルサリチル酸及び4メトキシサリチル酸などのサリチル酸の誘導体などの角質溶解薬；レチノイン酸及びその誘導体 (例えば、シス及びトランス) などのレチノイド；含硫D及びL - アミノ酸及びそれらの誘導体及び塩、特に、それらのN - アセチル誘導体、その好ましい例は、N - アセチル - L - システインである；リポ酸；フラボノイド及びバイオフィラボノイドなどの脂漏抑制物質 (sebastats)；シムノール硫酸及びその誘導体、デオキシコール酸塩 (deoxycholate) 及びコール酸塩 (cholate) などの胆汁酸塩；アビエチン酸；アダパレン；アラントイン；アロエ抽出物；アルビエチン酸 (arbutic acid) 及びその塩；アリアル - 2, 4ジオキソオキサゾリジン誘導体；ASEBIOL (R) (サマービル、ニュージャージー (Somerville, N. J.) に位置する、Laboratories Serobiologiques から入手可能)；アザレイン酸 (azaleic acid)；メギ (barberry) 抽出物；クマコケモモ (bearberry) 抽出物；ベラムカンダ・シネンシス (belamcanda chinensis)；ベンゾキノリノン；過酸化ベンゾイル；ベルベリン；BIODERME (R) (ブルックリン、ニュー ヨーク (Brooklyn, N. Y.) に位置する、Sederma から入手可能)；バイオフィラビノイド (bioflavonoids)；ピサボロール；S - カルボキシメチルシステイン；ニンジンエキス；カッシン油 (cassia oil)；チョウジ (clove) 油；シトラル；シトロネラル；クリマゾール (climazole)；CREMOGEN (R) M82 (トトワ、ニュー ジャージー (Totowa, N. J.) に位置する、Dragoco から入手可能)；キュウリエクス；デヒドロ酢酸及びその塩；デヒドロエプランドルステロンサリチレート (dehydroepiandrosterone salicylate)；COMPLETECH MBAC - OS (R) として (パターソン、ニュー ジャージー (Paterson, N. J.) に位置する、Lipo から) 市販されているジクロロフェニルイミダゾールジオキソラン；DLバリリン及びそのエステル；DMDMヒダントイン；Epicutin TT (CLR から入手可能)；エリスロマイシン；エシノール；エチルヘキシルモノグリセリルエーテル；2 - ヒドロキシウンデカン酸エチル；ファルネソール；酢酸ファルネソール；ゲラノイル (geraniol)；グラブリジン；グルコン酸；グルコノラクトン；モノカプリン酸グリセリル；グリコール酸；グレープフルーツ種子抽出物；ググリビッド (gugulipid)；Hederagenin (Maruzen から入手可能)；ヘスペリチン；ヒノキトール (hinokitol)；ホップ抽出物；水素添加ロジン；10ヒドロキシデカン酸；イヒチオール；インターロイキン1 アンタゴニスト；ヨード - 2 - プロピニルブチルカルバメート；Kapilarine (Greentech から入手可能)；ケトコナゾール；乳酸；レモンガラス油；Lichochalcone LR15 (Maruzen から入手可能)；リノール酸；LIPACIDE (R) C8CO (パリ、フランスに位置する、Seppic から入手可能)；ロバスタチン；4メトキシサリチル酸；メトロニダゾール；ミノサイクリン；ムクロジ；インドセンダン (neem) 種子油；ビタミンB<sub>3</sub>化合物 (ナイアシンアミド及びニコチン酸など)；ナイシン；5 - オクタノリ (octanol) サリチル酸；オクトピロックス (octopirox)；パンテノール；1 - ペンタデカノール；ペオニア (peonia) 抽出物；ペパーミント抽出物；フェラ

10

20

30

40

50

デンドロン (Phe l l a d e n d r o n) 抽出物 ; 2 - フェニル - ベンゾチオフェン誘導体 ; フロレチン ; P H L O R O G I N E ( R ) ( S e c m a から入手可能 ) ; ホスファチジルコリン ; タンパク質分解酵素 ; ケルセチン ; 紫檀 ( r e d s a n d a l w o o d ) 抽出物 ; レゾルシノール ; ローズマリー抽出物 ; ルチン ; セージ抽出物 ; サリシン ; サリチル酸 ; タツナミソウ ( s k u l l c a p ) 抽出物 ; シーベル・ヘグナー ( s i b e r h e g n e r ) 抽出物 ; シベリアユキノシタ ( s i b e r i a n s a x i f r a g e ) 抽出物 ; シリコール ( s i l i c o l ) ; ラウリル硫酸ナトリウム ; スルホアセトアミドナトリウム ; S o p h o r a E x t r a c t ( M a r u z e n から入手可能 ) ; ソルビン酸 ; 硫黄 ; サンダー ヴァティ ( s u n d e r v a t i ) 抽出物 ; ティーツリー ( t e a t r e e ) 油 ; テトラサイクリン ; テトラヒドロアピエチン酸 ; タイム ( t h y m e ) 抽出物 ; チオキソロン ; トコフェロール ; 6 - ウンデシレン酸トレハロース ; 3 トリデセン - 2 - オール ; トリクロサン ; トロポロン ; U N I T R I E N O L ( R ) T 2 7 ( ゴーダ、オランダ ( G o u d a , N e t h e r l a n d s ) に位置する、U n i c h e m から入手可能 ) ; ビタミン D<sub>3</sub> 及びその類縁体 ; ホワイトタイム油 ; ヤナギ樹皮 ( w i l l o w b a r k ) 抽出物 ; オウゴン ; イランイラン ( Y l a n g Y l a n g ) ; 亜鉛グリセレート ( z i n c g l y c e r o l a t e ) ; リノール酸亜鉛 ; 酸化亜鉛 ; 亜鉛ピリチオン ; 硫酸亜鉛、並びにこれらの混合物が含まれる。

【 0 2 6 7 】

一実施形態において、本発明の方法は、1つ以上の「抗炎症性」化合物の投与と併用して使用され得る。抗炎症性化合物の代表的な非限定的例には、アゼライン酸、クリンダマイシン、ナイアシンアミド及びトレチノインが含まれる。

【 実施例 】

【 0 2 6 8 】

[ 実施例 1 ]

炎症性及び嚢胞性座瘡の処置

合計 6 人の患者を処置した。約 1 時間、加温マスクを用いて、40 で、病変領域を処置した後、10%ALAゲル及び630nmの赤色光37J/cm<sup>2</sup>を適用した。

【 0 2 6 9 】

結果には、軽度の日焼けのような反応後、3日目に膿疱が破裂し、1ヶ月で95%がきれいになることが含まれた。結果は、少なくとも6ヶ月間持続した。ベースライン ( 図 1 A ) 及び3ヶ月の結果 ( 治癒した状態 ) ( 図 1 B ) を示す図 1 を参照されたい。ベースライン ( 図 2 A ) 、1時間 ( ポリフォリン ( p o r y p h o r i n ) カメラを使用 ) ( 図 2 B ) 、3日 ( 図 3 B ) 及び6週の結果を示す図 2 も参照されたい。

【 0 2 7 0 】

[ 実施例 2 ]

四肢上の基底細胞癌の処置

結節性基底細胞癌を有する患者を処置した。39 の温熱パッドで病変領域を処置した。搔爬せずに、それぞれを20%ALAゲルでも処置した。37J/cm<sup>2</sup>の青色光を410nmで当てた。

【 0 2 7 1 】

ポリフォリン ( p o r y p h o r i n s ) の幅広い辺縁が検出された。加熱された領域中のポフィリン ( p o p h y r i n s ) の幅広い辺縁を示す図 3 B を含む図 3 を参照されたい。

【 0 2 7 2 】

[ 実施例 3 ]

四肢上の基底細胞癌の処置

再発性の結節性及び浸潤性基底細胞癌を有する患者を処置した。40 の温熱パッドで病変領域を処置した。それぞれを10%ALAゲルでも1時間処置した後、搔爬した。37J/cm<sup>2</sup>の630nmの赤色光を当てた。

【 0 2 7 3 】



結果は、単回の処置で、少なくとも6ヶ月間、患者が治癒したことを示している。ベースライン(図4A)、掻爬のみから1年後(図4C)及びPDTによる処置から6ヶ月後(図4D)を示す図4を参照されたい。

【0274】

[実施例4]

頭皮上のBCCの処置

頭皮の浸潤性基底細胞癌を有する患者を処置した。40の温熱パッドを用いて、病変領域を加熱処置していた。20%のALA溶液を1時間適用した後、 $10\text{ J/cm}^2$ の417nmの青色光を当てた。

【0275】

生検は、処置の1ヶ月後に、病変が存在しないことを示した(図6B)。さらなる証拠が、1ヶ月で、病変が治癒したことを示しており(図5)、これは、処置後16ヶ月間持続した。

【0276】

[実施例5]

SCC-ISの処置

SCC-ISを有する患者を処置した。40の酢酸ナトリウム加温パッドで病変領域を熱処置した。20%のALA溶液を、20分間、それぞれに適用した。青色光を、 $10\text{ J/cm}^2$ に対して、417nmで当てた。

【0277】

結果は、単回の処置から1年後、それぞれが治癒したことを示している。図7を参照されたい。

【0278】

[実施例6]

関連するSCCを伴う難治性播種性汗孔角化症の処置

関連するSCCを伴う難治性播種性汗孔角化症を有する患者。40の温熱パッドを用いて、病変領域を熱処置した。10%ALAゲルを1時間適用した。 $37\text{ J/cm}^2$ のエネルギー及び630nmの波長を有する赤色光を当てた。

【0279】

ベースライン(図9A)、1週(図9B)及び1ヶ月(図9C)を含む、結果が図9に示されている。

【0280】

[実施例7]

光線性角化症の処置

光線性角化症を有する患者を処置した。40の加温マスクを用いて、病変領域に熱を加えた。20分の温置後、20%のALA溶液を適用した。次いで、光を当てた。

【0281】

ベースライン(図10A)、20分(図10B)、1日(図10C)、1週(図10D)及び2ヶ月(図10E)を含む、図10に結果が示されている。著しいポルフィリンが示されている。

【0282】

[実施例8]

光線性角化症の処置

40の加温マスクを用いて、病変領域に熱を加えた。30分の温置後、20%のALA溶液を適用した。次いで、光を当てた。

【0283】

ベースライン(図11A)、30分(図11B)、1日(図11C)及び1週(図11D)を含む、図11に結果が示されている。さらに多量のポルフィリンが示されている。

【0284】

[実施例9]

10

20

30

40

50

## 光線性角化症の処置

60分の温置後、20%のALA溶液を1時間（室温70°F）適用した。次いで、光を当てた。

【0285】

ベースライン（図12A）及び1時間を含む、図12に結果が示されている。熱がなく、最小限のポルフィリンが示されている。

【0286】

[実施例10]

## 中度の炎症性及び膿疱性座瘡の処置

顔の上に中度の炎症性及び膿疱性座瘡を有する指標患者（index patient）を処置するために、酢酸ナトリウム加温マスク（皮膚温度40℃）とともに、10%アミノレブリン酸（ALA）と1時間温置した後、 $37\text{ J/cm}^2$ の635nm赤色光を使用した。図17及び表II中に示されているように、病変数の低下は、単回の温熱PDTの後、9ヶ月、持続した。

【0287】

【表1】

表I：盲検の治験医師によって測定された炎症性及び非炎症性病変数及びクリアランス率

訪問	炎症性	非炎症性	総病変	%消失
ベースライン	31	22	53	
1ヶ月	14	7	21	60
3ヶ月	10	13	23	57
9ヶ月	6	4	10	81

【0288】

[実施例11]

## 中度の炎症性及び膿疱性座瘡の処置

酢酸ナトリウム加温マスク（皮膚温度40℃）後の、 $37\text{ J/cm}^2$ の635nm赤色光とともに、10%アミノレブリン酸との1時間の温置を用いて、顔の上に中度の炎症性及び膿疱性座瘡を有する患者。図18及び表IIに示されているように、単回の温熱PDTの9ヶ月後における、座瘡瘢痕の組織修復が示されている。

【0289】

【表2】

表II

訪問	瘢痕になる可能性を有する炎症性病変	存在する瘢痕
ベースライン	94	-
9ヶ月	8	1

【0290】

[実施例12]

## 光線性角化症の処置

室温での（室温70°F、皮膚温度30℃）1時間の温置と比較された、酢酸ナトリウム加温マスクを用いた40℃での20%ALAとの30分間の温置により、光線性角化症を有する顔の皮膚を処置した。図23に示されているように、増加されたポルフィリンが

観察された。V I S I A - C R ( R ) 4 . 1 カメラシステムを用いて、ポルフィリン画像を撮影し、I m a g e - P r o ( R ) P l u s 7 . 0 ( I P P ( R )、M e d i a C y b e r n e t i c s I n c . ) 画像分析ソフトウェアを用いて分析した。マスクされた領域内で測定されたP p I X 蛍光シグナルの強度を、0 ~ 2 5 5 の尺度で定量した。

【 0 2 9 1 】

【表 3】

表 I I I :

	1 時間温置 30℃	30 分 40℃		
平均ポルフィリン強度	71. 5402	131. 2849		

10

20

30

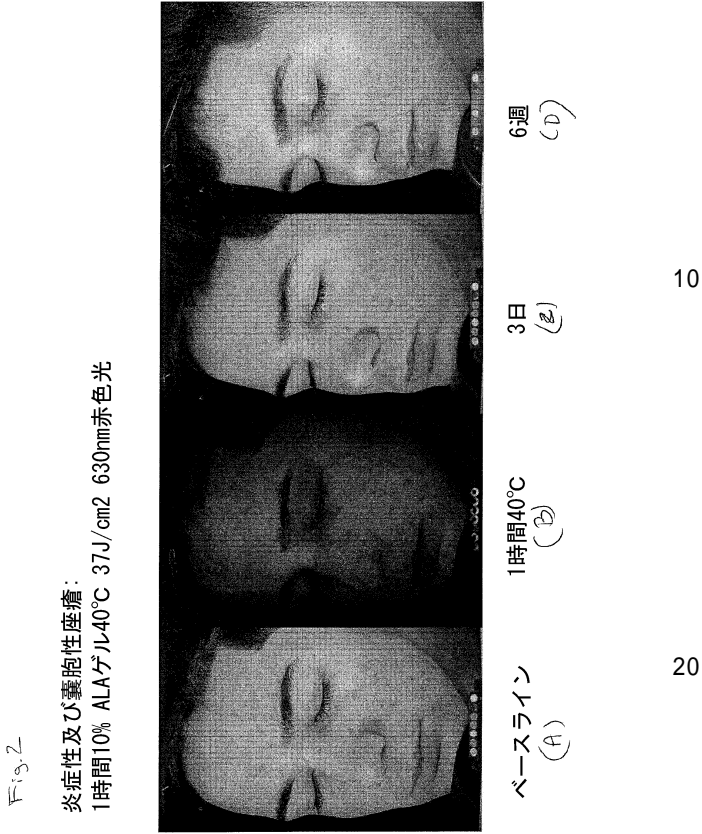
40

50

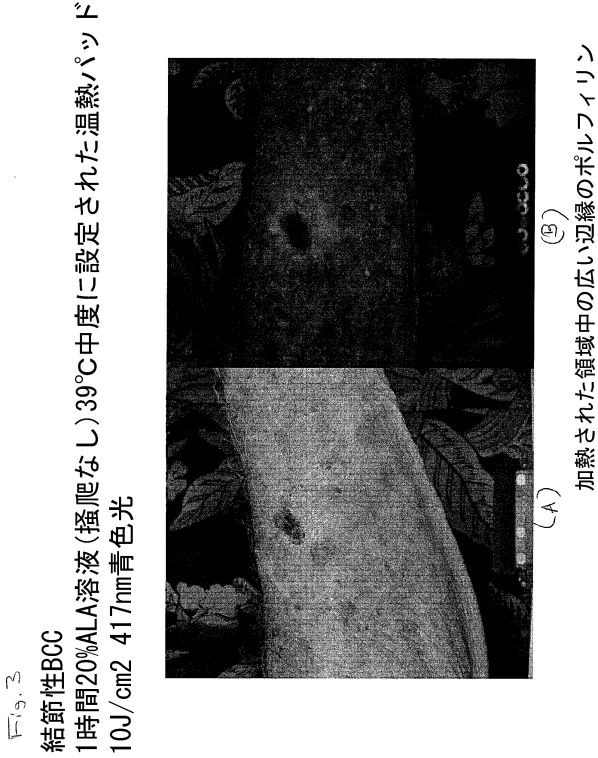
【図面】  
【図 1】



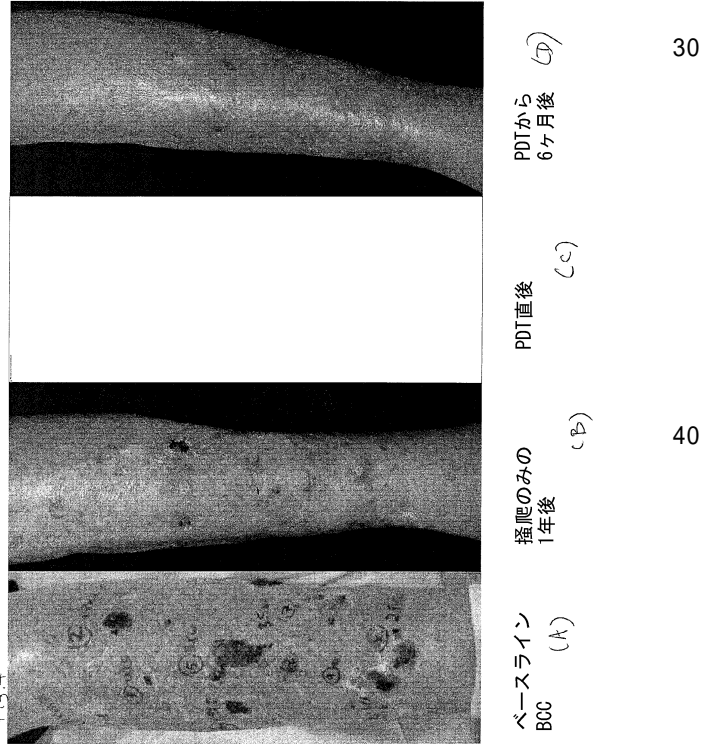
【図 2】



【図 3】

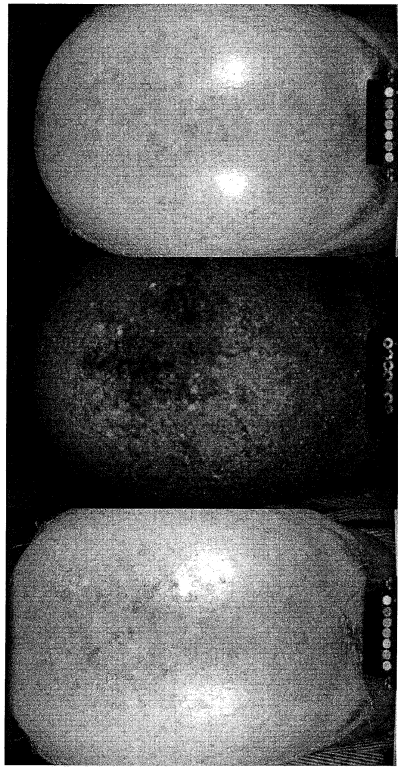


【図 4】



【図 5】

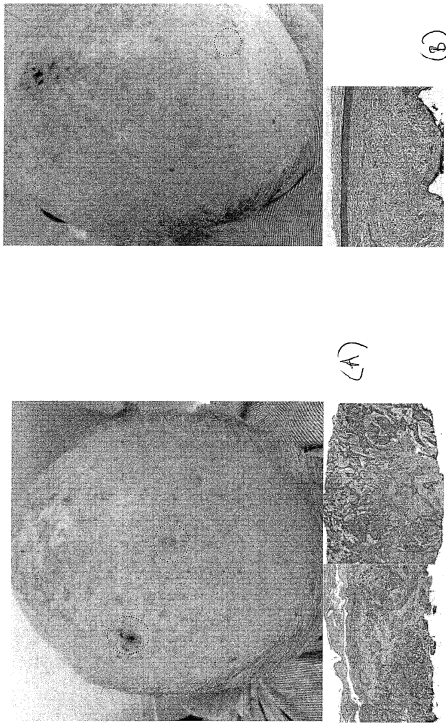
Fig.5  
BCC: 1時間20%ALA溶液40℃温熱パッド10J/cm<sup>2</sup> 417nm青色光



ベースライン  
1時間ALA40℃後  
処置から16ヶ月後もおきれいな状態を保つ  
1ヶ月  
BCC: 1時間20%ALA溶液40℃温熱パッド10J/cm<sup>2</sup> 417nm青色光

【図 6】

Fig.6  
BCC: 1時間20%ALA溶液40℃温熱パッド10J/cm<sup>2</sup> 417nm青色光

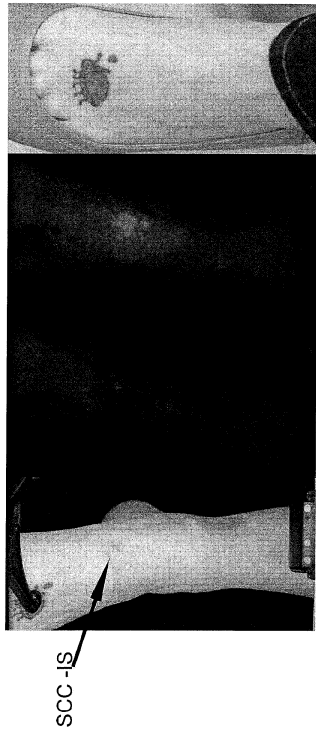


残留するBCCなし  
1ヶ月

浸潤性BCC

【図 7】

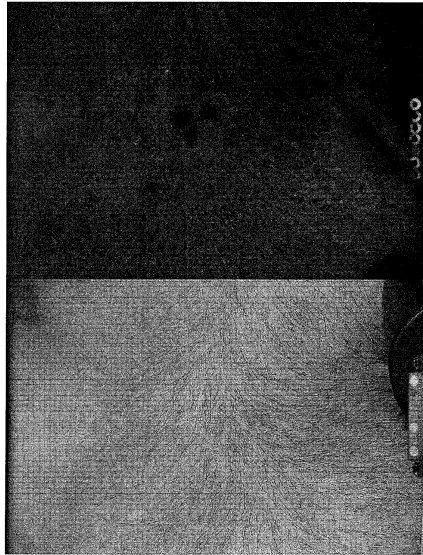
Fig.7  
20分酢酸ナトリウム加温パッド  
SCC-ISに対するALA20%溶液10J/cm<sup>2</sup> 417nm青色光PDT



ベースライン  
20分39℃  
1日  
きれいな状態1年  
熱は、病変領域中で吸収の領域を増加させ及びポルフィリンの産生を増加させる  
ことによって、病変周囲にポルフィリンの辺縁を作り出す

【図 8】

Fig.8  
多病巣のBCC



ベースライン  
30分10%ALAゲル41℃後  
30分41℃後の広い辺縁ポルフィリン

10

20

30

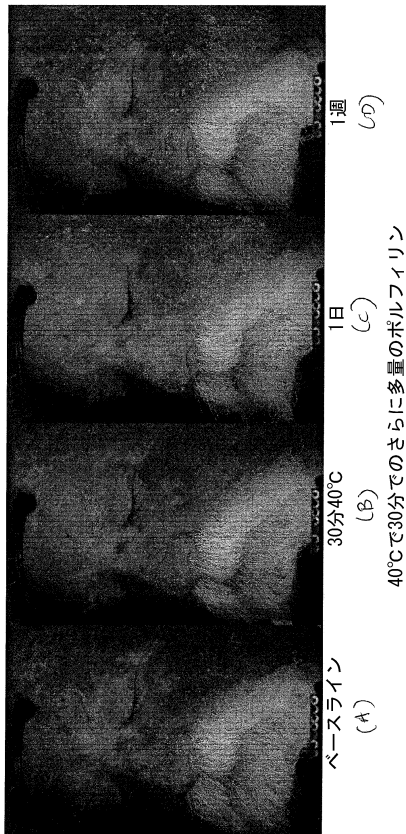
40

50

【図 1 1】

Fig. 11

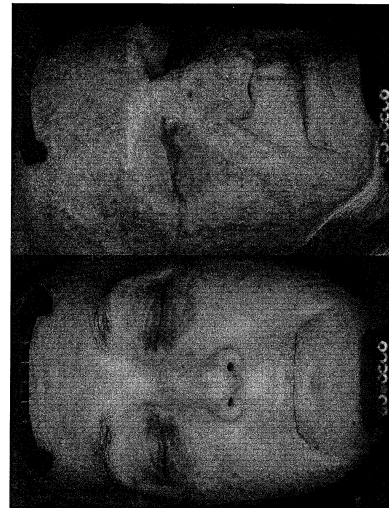
30分温置ALA20%溶液40°C加温マスク



【図 1 2】

Fig. 12

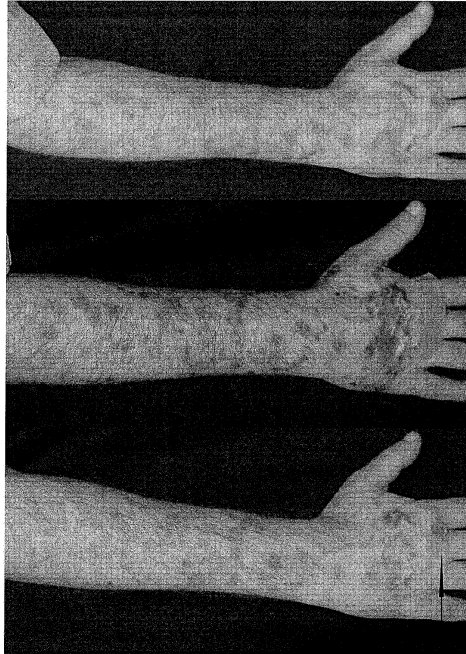
60分温置ALA20%溶液熱なし



熱なし1時間での最小限のポルフィリン

【図 9】

Fig. 9  
関連するSCCを有する難治性播種性汗孔角化症  
1時間10% ALAゲル40°C温熱パッド37J/cm2 630nm赤色光

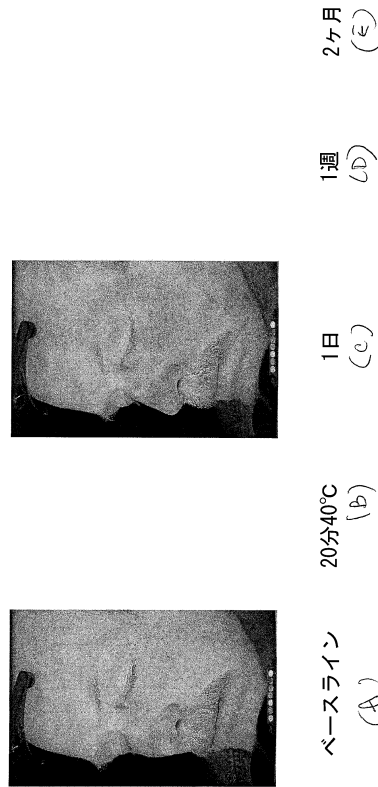


モーズ及び  
全層植皮術  
(FTSG)後の  
SCC

【図 1 0】

Fig. 10

20分温置ALA20%溶液40°C加温マスク

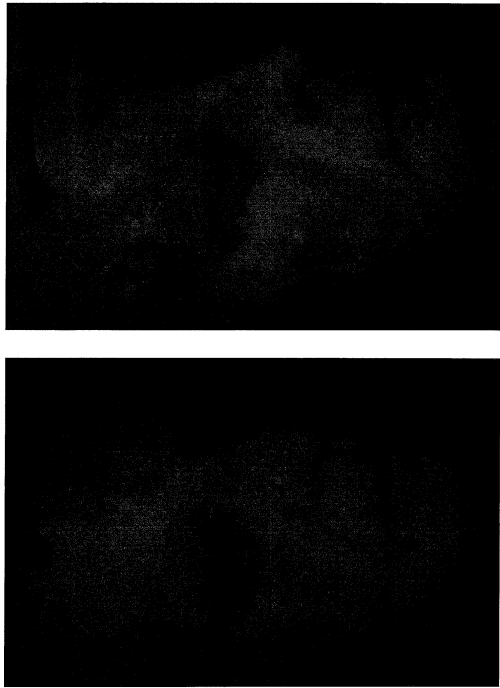


40°Cで20分による著しいポルフィリン

【図 1 3】

ALA20%溶液同時温置の間のポリフィリン画像

Fig. 13

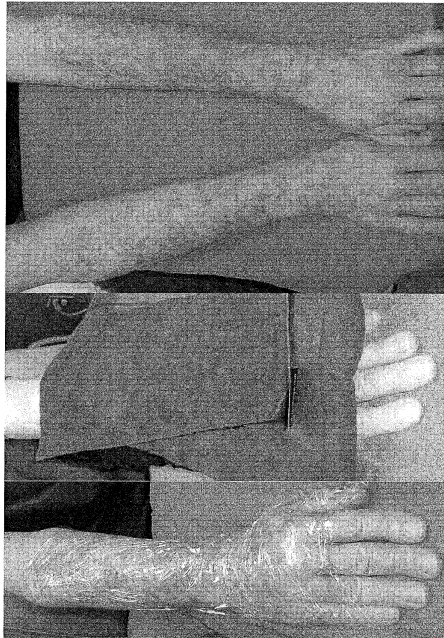


ポリフィリン20分40℃

最小限のポリフィリン1時間

【図 1 4】

Fig. 14



PDT直後  
加熱された側は増加した  
PDT反応を示している

1時間  
20%ALA溶液 (solid)  
39℃温かい砂

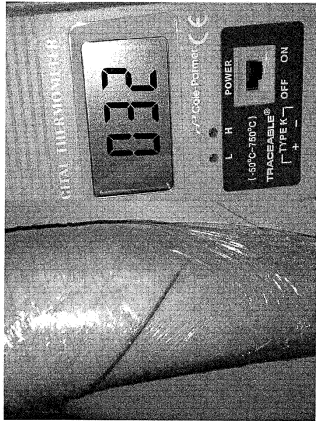
1時間  
20%ALA溶液  
熱なし

【図 1 5】

Fig. 15

温熱パッド

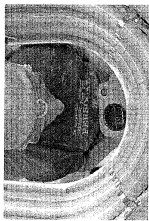
常温20℃ 65%



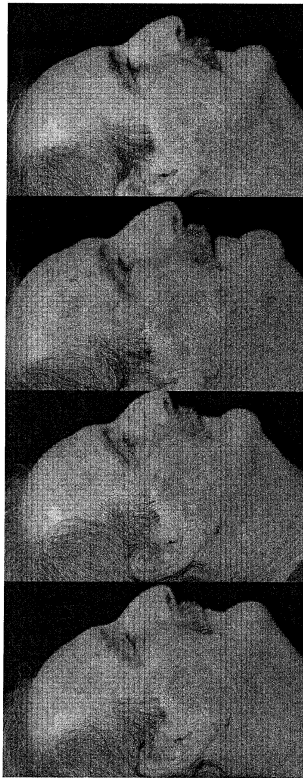
	1分	15-60分 (最大)
低	35C	38C
中	36C	39C
高	37C	42C

【図 1 6】

Fig. 16



17分温置  
20%ALA溶液  
38~42℃暖房器具



温熱PDTから2ヶ月後  
完全に消失

温熱PDTから  
3日後

10J/cm2 417nm  
青色光直後

ベースライン



【図 17】

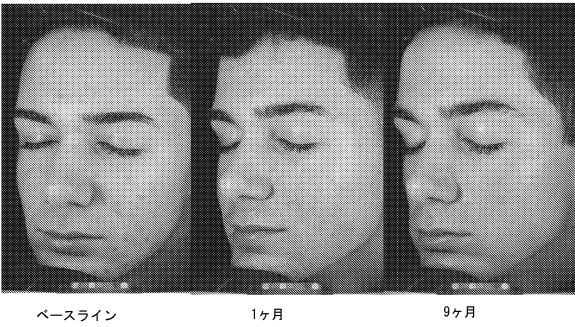


Figure 17

【図 18】

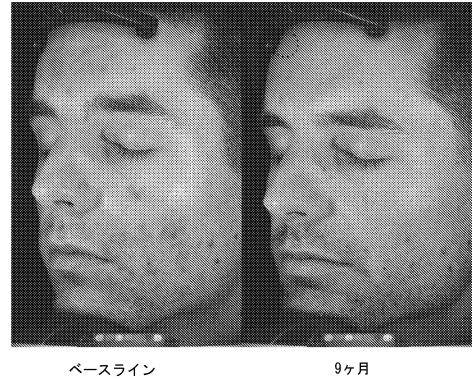


Figure 18

【図 19】



Figure 19

【図 20】

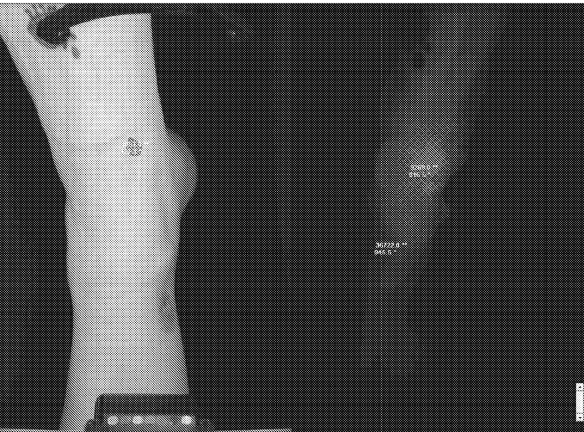


Figure 20

10

20

30

40

50



【図 2 1】

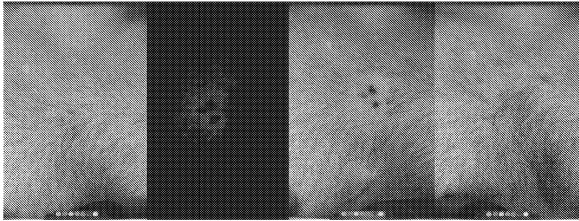
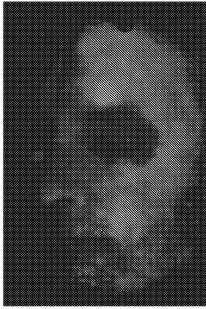
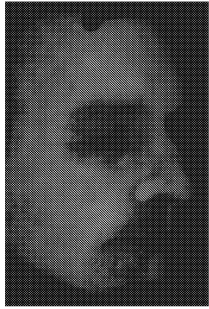


Figure 21

【図 2 2】



ポルフィリン室温で3時間  
(部屋70° F、皮膚30°C)



ポルフィリン30分皮膚温度40°C

Figure 22

【図 2 3】



ポルフィリン室温で1時間  
(部屋70° F、皮膚30°C)



ポルフィリン皮膚温度40°Cで30分

Figure 23

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/107(2006.01)	A 6 1 K 9/107

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ウィリー , アンドレア

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 5 8 6 4、サクラメント、ウィンドゲート・ロード・ 4 8 0

審査官 深草 亜子

- (56)参考文献
- 米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 4 7 9 3 2 ( U S , A 1 )
  - 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 9 0 0 2 8 ( U S , A 1 )
  - 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 2 4 5 9 8 ( U S , A 1 )
  - 特表平 0 4 - 5 0 0 7 7 0 ( J P , A )
  - 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 7 4 8 3 4 ( U S , A 1 )
  - 特表 2 0 1 0 - 5 1 5 7 1 4 ( J P , A )
  - 特表 2 0 0 2 - 5 2 9 4 9 5 ( J P , A )
  - 米国特許第 0 5 8 1 4 0 0 8 ( U S , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 1 / 0 0 - 4 1 / 1 7

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0