(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 1 月 27 日(27.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/010732 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 38/22 (2006.01)	*A61P 17/04* (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)	*A61P 17/08* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)	*A61Q 1/00* (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)	*A61Q 17/04* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)	*A61Q 19/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062459

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 23 日(23.07.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-172589 2009 年 7 月 23 日(23.07.2009) JP
特願 2010-134600 2010 年 6 月 11 日(11.06.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 イギス (**IGISU Co., Ltd.**) [JP/JP]; 〒9800011 宮城県仙台市青葉区上杉６－２－２６ Miyagi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 遠藤京子 (**ENDO, Kyoko**) [JP/JP]; 〒9800011 宮城県仙台市青葉区上杉６－２－２６ Miyagi (JP).

(74) 代理人: 葛和清司, 外 (**KUZUWA, Kiyoshi** et al.); 〒1620067 東京都新宿区富久町８番２１号 Ｔ＆Ｔビル 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

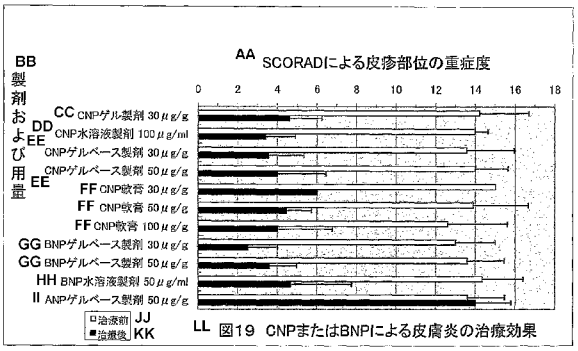
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

[続葉有]

(54) **Title**: COMPOSITION FOR EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN

(54) 発明の名称 : 皮膚外用剤組成物

[図19]



LL 図19 CNPまたはBNPによる皮膚炎の治療効果

AA Severity of the skin rash site as assessed by SCORAD
BB Preparation and dosage
CC CNP gel preparation
DD CNP aqueous solution preparation
EE CNP gel-based preparation
FF CNP ointment
GG BNP gel-based preparation
HH BNP aqueous solution preparation
II ANP gel-based preparation
JJ Before treatment
KK After treatment
LL FIG. 19 effects of treating dermatitis with CNP or BNP

(57) **Abstract**: Provided is a therapeutic agent for dermatitis which: is effective and safe for use by dermatitis patients, especially patients with atopic dermatitis; exhibits remarkable effects in severe cases in which a condition was diagnosed to be extremely difficult to treat with conventional external preparations; can be applied to affected sites such as the face or neck; and is extremely safe and effective for patients with sensitive skin and for application on children or women. Also provided is an external preparation which is effective as a skin care cosmetic that exhibits improvements of the skin such as increased firmness and reduced wrinkles, and has moisturizing and hair growth efficacy. A composition for an external preparation for the skin, especially for a therapeutic agent for dermatitis and for a skin quality improver have C-type natriuretic peptide (CNP) or B-type natriuretic peptide (BNP) as the active ingredient.

(57) 要約: 本発明の課題は、皮膚炎患者、特にアトピー性皮膚炎に対して有効かつ安全であるばかりでなく、従来の外用剤では非常に難治性と判断される重症例に著効し、顔面、首等の疾患部位への塗布が可能であり、更には、皮膚が敏感な症例、小児や女性にも安心して塗布できる有効性と安全性の優れた皮膚炎治療剤を提供する。また、皮膚の肌のハリ、しわの改善、保湿効果を有し、育毛効果もあるスキンケア化粧料に有効な外用剤を提供することにある。 解決手段は、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を有効成分とする皮膚外用剤組成物、特に、皮膚炎治療剤または肌質改善剤である。

WO 2011/010732 A1

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 皮膚外用剤組成物

技術分野

[0001] 本発明は、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を有効成分とする皮膚外用剤組成物に関する。より詳しくは、本発明は、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を有効成分とする皮膚疾患治療剤または肌質改善剤に関する。

背景技術

[0002] １．皮膚炎について；

皮膚炎は皮膚の炎症反応であり、皮膚疾患のなかで最も多い疾患である。急性の皮膚炎症は、臨床的には、初めに浮腫性紅斑を生じ、つづいて紅斑上に丘疹、漿液性丘疹を生じ、小水疱、膿疱、びらん、痂皮、鱗屑を形成して治癒に向かう場合が多い。これが慢性化した場合には、皮膚の肥厚、苔癬化、色素沈着が見られ、多くの場合は掻痒を伴う。

[0003] 皮膚炎としては、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、乾癬、うっ滞性皮膚炎、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、自家感作性湿疹等を挙げることができる。

[0004] これらのうち、アトピー性皮膚炎は異種タンパク抗原とよばれ、環境にホコリとして存在する他の生物由来の物質への過敏反応や、その他の多彩な非特異的刺激反応及び特異的アレルギー反応が関与して生じ、皮膚の乾燥とバリア機能の異常を伴って広範囲にかゆい湿疹がおきるもので、患者の多くはアトピー素因を持つ。寛解と増悪を繰り返す難治性の慢性炎症性疾患であり、その発症および慢性化には、好酸球やリンパ球浸潤および炎症局所における各種のサイトカインの産生を伴う遅発型反応の関与していることが知られている。

[0005] ２．皮膚炎の治療について；

アトピー性皮膚炎の治療には、発症・増悪因子の除去やスキンケアと併せて、症状に応じた薬物療法が用いられるが、皮膚炎に対しては主としてステロイド外用剤が使用されている。また、最近では、免疫抑制剤の一種であるタクロリムスがアトピー性皮膚炎治療に使用されている。

[0006] しかしながら、ステロイド外用剤は、臨床効果の鋭い切れ味と同時に多様な副作用を発現する薬剤である。ステロイド外用剤は、皮膚のひ薄化や萎縮、顔面への脂肪沈着によるいわゆる満月様顔貌、潮紅、多毛症、皮膚裂線等の副作用を有することから、必ずしも満足のいくものではない。特に、顔面、首等への疾患部位は他の部位に比べて薬物の吸収性が高いため、ステロイド外用剤をこれら顔面等に塗布した場合、ステロイド酒さなどのステロイド皮膚症が発症しやすい。そして、ステロイド皮膚症の赤みを抑えるために更にステロイド外用剤の塗布をするため、患者が塗布を止められなくなるという悪循環におちいる。このため、顔面、頚部等へのステロイド系薬剤の塗布は敬遠する患者も多い。また、ステロイド外用剤はこのように副作用、使用上の懸念等がある上に、湿疹・皮膚炎群疾患が特に乳児、幼児、小児や女性あるいは他疾患併発者等の比較的皮膚が敏感な患者に多いことから、さらにステロイド系薬剤の使用を一層困難なものとしている。さらに、アトピー性皮膚炎はアトピー素因を背景にして発症する慢性炎症性疾患であるためステロイド外用剤を長期間にわたって使用することになるため、ステロイド外用剤が効きにくくなる、いわゆるステロイド抵抗性の状態になる事もある。さらに、ステロイド外用剤を長期間にわたって使用したとでステロイド外用剤を中止すると外用前よりもさらに症状が増悪するリバウンド現象に悩まされることが多い。

[0007] また、長年ステロイドの外用を継続することによって、全身の皮膚が潮紅し、落屑を伴って、しばしば脱毛、リンパ節腫脹が合併する。このような湿疹続発性紅皮症になってしまうと、社会生活におおきな支障をきたしてしまう。

[0008] 一般に、アトピー性皮膚炎の治療に使われるステロイドは、強さの強い順

から「ストロンゲスト」「ベリーストロング」「ストロング」「ミディアム」「ウィーク」にランク付けされており、体の部位や皮疹の重症度、年齢、ステロイドの使用期間によって使い分けられる。アトピー性皮膚炎の治療でステロイドを処方する場合、最初にアトピーの炎症を十分に抑えられるランクのステロイドを処方し、症状をしっかり抑えることができた後、徐々に弱いランクのステロイドに切り替えていき、できるだけ短期間で使用を中止するのが良いとされている。

ここで、「ストロンゲスト」にランク付けされるステロイドとしてはプロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフラゾロンがあり、「ベリーストロング」にランク付けされるステロイドとしてはフランカルボン酸モメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンなどがある。また、「ストロング」にランク付けされるステロイドとしてはプロピオン酸デプロドン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、ハルシノニド、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルオシノロンアセトニドがあり、「マイルド」にランク付けされるステロイドとしては吉草酸酢参プレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾンがある。「ウィーク」にランク付けされるステロイドとしてはプレトニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾンがある。

再燃を繰り返して慢性化したアトピー性皮膚炎患者の場合、これらのステロイドのうち、複数の「ストロンゲスト」または「ベリーストロング」にランク付けされるステロイドの使用履歴のあることが多い。

[0009] また、もう一つの外用剤であるタクロリムスは免疫抑制剤であるため、１６歳以下の小児、妊婦または妊娠している可能性のある婦人、腎障害のある患者には使用できない。また、タクロリムスの外用ではヘルペスウィルス感染症がかなりの確率で合併する。これは元々乾燥肌でバリアー機能が低下し

ている上に、ステロイド外用でさらに局所免疫能が低下している為ではないかと考えられる。最近では幼少児に悪性腫瘍が発生するという報告があり、安全性においてかなり問題が多い。さらに外用時に必発する、ほてり、かゆみなどの局所の強い刺激症状に耐えられない患者も多い。

[0010] このため、皮膚炎患者に対して有効かつ安全であるばかりでなく、毛穴の密度が多く薬剤の吸収率が高い顔面、首等の疾患部位への刺激がなく、安全な塗布が可能であり、更には、皮膚が敏感な患者、小児や女性にも安心して塗布できる有効性と安全性の優れた副作用を来さない皮膚炎治療剤が望まれている。

[0011] ３．ナトリウム利尿ペプチドについて；

ナトリウム利尿ペプチド（ＮＰ；natriuretic peptide）としては、３種類のナトリウム利尿ペプチドファミリーが知られており、具体的には、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ；atrial natriuretic peptide）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ；brain natriuretic peptide）、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ；c-type natriuretic peptide）であり、それぞれ２８残基、３２残基、２２残基のアミノ酸からなる物が主として知られている。

[0012] （１）ＡＮＰとＢＮＰ；

ＡＮＰは主として心房で合成され、ＢＮＰは主として心室で合成され、心臓から全身へ分泌される。血中を循環しているＡＮＰ、ＢＮＰはほぼ１００%心臓由来であるといわれている。これらＡＮＰ、ＢＮＰは、高血圧、心肥大、心不全、心筋梗塞、弁膜症、不整脈、肺高血圧などの病態に深く関与しているとの報告もなされている。

[0013] ヒトＡＮＰは、心房細胞で産生され分泌されるアミノ酸２８個から成るペプチドであり、７番目のシステインと２３番目のシステインが分子内でジスルフィド結合をして環状構造を形成する。ＡＮＰは、腎臓では利尿作用を示し、血管では血管平滑筋を弛緩・拡張する。他方、ヒトＢＮＰは、心室細胞で産生され分泌されるアミノ酸３２個からなるペプチドであり、１０番目の

システインと２６番目のシステインが分子内でジスルフィド結合をして環状構造を形成する。ＢＮＰも、利尿作用と血管拡張作用を有する。なお、ＢＮＰは、１９８８年に日本で豚の脳から単離同定されたペプチドであり、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（B-type natriuretic peptide）とも呼ばれる。

[0014] ＡＮＰとＢＮＰは、ともにグアニレートシクラーゼドメインを有する受容体ＮＰＲ－Ａ（別名、ＧＣ－Ａ）に結合して、ｃＧＭＰの産生を促進して上記の作用を発現する。実際、ＡＮＰはうっ血性心不全などにおいて心房膨満圧の上昇に伴い分泌が促進され、上記の作用によりうっ血性心不全などの症状を軽減する働きをしている。ＢＮＰも心筋梗塞などの際に、分泌が促進され、上記の作用により心筋梗塞などに伴う諸症状を和らげる働きをしている（非特許文献１参照）。血中 ＢＮＰ の由来はほとんど心室由来であるが、一部は心房からも分泌される。心不全の状態で、ＢＮＰおよびＡＮＰの発現は双方とも、正常レベルよりも１００倍増加するが、ＢＮＰの上昇はＡＮＰよりも大きく、かつ速いとの報告もある。ＡＮＰ（ｈＡＮＰ）は、我が国で急性心不全治療薬として上市されており、米国では、ＢＮＰが臨床応用されている。

[0015] （２）ＣＮＰ；

ＣＮＰは最初に脳内より発見されたことから、脳神経ペプチドとして機能していると考えられていたが、その後末梢にも存在することが明らかになった。特に、血管壁においては、平滑筋細胞にＣＮＰ特異的受容体が多いこと、単球／マクロファージ系細胞および内皮細胞がＣＮＰを産生すること、などから、ＣＮＰは血管壁の局所因子として平滑筋細胞の増殖抑制に関与するものと考えられている。このことから、虚血性心疾患の患者が経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）を受けた後に一定の頻度で発生し臨床的に問題となっている血管内再狭窄を、ＣＮＰの投与によって予防できる可能性について、現在臨床応用が検討されている。

[0016] さらに最近、ＣＮＰを静脈内に投与すると心筋梗塞後の心臓肥大と線維化が著明に改善し、心機能がよくなるとの動物実験の報告もなされている。心

臓の繊維化は、拡張障害や不整脈の原因となることが知られているが、ＣＮＰは線維芽細胞の増殖を強力に抑制する作用を有するため、これら心臓線維化治療薬としての研究も行われている。ＣＮＰは、体内に備わるホルモンであるため、副作用の心配が少なく、動脈硬化性疾患や心疾患に対する臨床治療薬として応用が期待されている。なお、ＣＮＰとしては、アミノ酸２２個のＣＮＰ－２２やそのＮ末端に３１アミノ酸残基が付加されたアミノ酸５３個のＣＮＰ－５３等が知られている。

[0017] （３）ナトリウム利尿ペプチド受容体；

ＮＰの受容体としては、グアニレートシクラーゼドメインを有するＮＰＲ－Ａ受容体（別名、ＧＣ－Ａ）、グアニレートシクラーゼドメインを有するＮＰＲ－Ｂ受容体（別名、ＧＣ－Ｂ）、グアニレートシクラーゼドメインを有さないＮＰＲ－Ｃ受容体の３種類の受容体が知られており、ＡＮＰはＮＰＲ－Ａ受容体およびＮＰＲ－Ｃ受容体に、ＢＮＰはＮＰＲ－Ａ受容体およびＮＰＲ－Ｃ受容体に、ＣＮＰはＮＰＲ－Ｂ受容体およびＮＰＲ－Ｃ受容体に、それぞれ結合しうることが知られている。

[0018] ＮＰＲ－Ａ受容体の活性化は血管拡張作用、利尿作用、細胞増殖抑制作用をもたらすといわれている。一方、ＮＰＲ－Ｂ受容体は血管平滑筋細胞に多く存在しており、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用をもたらすと考えられている。

[0019] （４）ナトリウム利尿ペプチドと免疫系との関連；

ナトリウム利尿ペプチドは、歴史的には、まず、心房が分泌するペプチドとしてＡＮＰが発見されるとともにその血管拡張作用および利尿作用が注目を集めた。その後、ＡＮＰに類似するペプチドとしてＢＮＰおよびＣＮＰが見出された。このような歴史的から、ナトリウム利尿ペプチドと免疫との関連については、心血管系に関連したものに関心が注がれてきた。また、その後、ＣＮＰノックアウトマウスは軟骨の成長が悪いために小人症のような表現型を示すことがわかったことから（非特許文献２参照）、関節炎とナトリウム利尿ペプチドとの関連にも関心がもたれている。

[0020] ＡＮＰは、マクロファージが炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）およびインターロイキン１β（ＩＬ１β）を分泌するのを抑制することから、関節炎や敗血症における役割が示唆されている（非特許文献３参照）。しかし、この文献は、ＡＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0021] また、血中のＢＮＰ濃度は心臓移植の拒絶反応と平行して上昇することが報告されていることから、心血管系における免疫調節に関与していることが示唆されている（非特許文献４参照）。しかし、この文献はＢＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0022] Ｋｕｒｏｓｋｉ ｄｅ Ｂｏｌｄ ｅｔ ａｌは、心臓移植時の拒絶反応において血中ＢＮＰ濃度が上昇することに着目して、ナトリウム利尿ペプチドの免疫調節作用を検討し、ＡＮＰとＢＮＰは、ともにリンパ球の増殖を抑えることを見出している（非特許文献５参照）。しかし、この文献はＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0023] 一方で、Ｃｈｉｕｒｃｈｉｕ ｅｔ ａｌは、心疾患および敗血症との関連に着目してＢＮＰの免疫調節作用を検討し、ＢＮＰは、炎症性サイトカインであるアラキドン酸、プロスタグランディンＥ２（ＰＧＥ２）、ロイコトリエンＢ４（ＬＴＢ４）、および、抗炎症サイトカインであるインターロイキン１０（ＩＬ１０）をマクロファージが放出するのを、ともに促進することから、何らかの炎症調節作用を有することが示しているが、全体として炎症の抑制に働くのか促進に働くのかは結論づけられなかった（非特許文献６参照）。この文献もＢＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0024] ＣＮＰについても、マクロファージがＣＮＰを分泌することが報告されており（非特許文献７参照）、Ｓｃｏｔｌａｎｄ ｅｔ ａｌは、心虚血および再灌流後の心筋傷害におけるＣＮＰの役割を検討する過程で、ＣＮＰが血小板の凝集および白血球の遊走を抑制したことを報告している（非特許文献８参照）。しかし、この文献はＣＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0025] 同様に、Ｏｂａｔａ　ｅｔ　ａｌは、心筋炎におけるＣＮＰの作用を検討し、ブタのミオシンを注射したラット心筋炎モデルに、その後１週間ＣＮＰを持続的に投与すると、心臓組織の壊死および炎症を抑制するとともに血管新生を促して心臓の機能低下を抑えたことを報告している（非特許文献９参照）。しかし、この文献はＣＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0026] さらに、ＣＮＰノックアウトマウスでは小人症のような表現型を示すことから、ＣＮＰは軟骨の生育との関連においても関心がもたれており、Ａｇｏｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌは、マウス胎児の頸骨から分離した初代培養軟骨細胞において、デキサメサゾンがＣＮＰ遺伝子の発現を上昇させることを見出している（非特許文献１０参照）。しかし、この文献はＣＮＰと皮膚との関連については記載していない。

[0027] このように、近年、免疫とナトリウム利尿ペプチドとの関連にも関心がもたれるようになってきているが、心血管系の炎症とナトリウム利尿ペプチド、あるいは関節炎とナトリウム利尿ペプチドとの関連においてであり、皮膚炎とナトリウム利尿ペプチドとの関連、あるいはアトピー性皮膚炎とナトリウム利尿ペプチドとの関連についての報告はなされていない。

[0028] （５）ナトリウム利尿ペプチドに関する応用の報告；

[0029] ＣＮＰ、ＢＮＰ、ＡＮＰの応用については、例えば下記のように、この他にも数多く報告されている。

[0030] 小出寿子らは、ＡＮＰ、ＢＮＰ、ＣＮＰ、ウロジラチン（Ｐ－Ｕｒｏ）およびこれらの前駆体と派生物質、またはこれらの組み合わせを活性成分として含有し、薬剤学上通常用いられる希釈液、賦形剤、充填剤または助剤を含有していてもよい組成物を含有する組織器官の修復再生製剤を提案している（特許文献１参照）。

[0031] しかし、具体的な組織器官の修復再生の例は、心筋再生、皮下組織が再形成、頭髪再生、水泥仕事によるヒビ割れと皮膚の荒れの改善等に関するものであり、しかも、全てＡＮＰ投与によるものであって、ＣＮＰまたはＢＮＰ

投与による皮膚疾患治療剤や肌質改善剤を示唆するような記載はない。

[0032] 田中正治らは、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用を示すＣ型ナトリウム利尿ペプチドおよびそれらペプチドを有効成分とする血管平滑筋増殖抑制剤を提案している（特許文献２参照）。

[0033] しかし、これはＣＮＰの平滑筋細胞抑制剤としての利用を意味するもので、ＣＮＰまたはＢＮＰの皮膚炎治療剤への応用を示唆するものではない。

[0034] 中田勝彦らは、ナトリウム利尿ペプチドを有効成分とする涙液分泌促進または角結膜障害治療用点眼剤を提案し、使用可能なナトリウム利尿ペプチドとしてＡＮＰ、ＢＮＰおよびＣＮＰを挙げている（特許文献３参照）。

[0035] しかし、これはＡＮＰ、ＣＮＰ、ＢＮＰの涙液分泌促進作用を角結膜障害治療用点眼剤として利用するもので、ＣＮＰまたはＢＮＰの皮膚炎治療剤への応用を示唆するものではない。

[0036] 中尾一和らは、ＣＮＰ等のグアニルシクラーゼＢ（ＧＣ－Ｂ）活性化物質を有効成分として含む、ＦＧＦＲ３異常を有しない個体に投与する身長増加用組成物を提案している（特許文献４参照）。

[0037] しかし、これは、ＣＮＰを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて鼻肛長が正常同腹仔より大きかったという知見に基づいて、ＣＮＰを身長増加用組成物として利用することを意味するもので、ＣＮＰまたはＢＮＰの皮膚炎治療剤への応用を示唆するものではない。

[0038] 同じく中尾一和らは、ＣＮＰ等のグアニルシクラーゼＢ（ＧＣ－Ｂ）活性化物質を有効成分として含む、関節炎症の治療剤または予防剤を提案している（特許文献５参照）。

[0039] しかし、これは、ＣＮＰを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて関節軟骨の厚さが正常同腹仔に比べて厚く、また、関節炎モデル動物にＣＮＰを持続投与すると、関節炎が抑制されることを見出したものであり、ＣＮＰを関節炎症の治療剤または予防剤として利用することを意味するもので、ＣＮＰまたはＢＮＰの皮膚炎治療剤への応用を示唆するものではない。

[0040] ところで、田中正治らは、以下のとおり、ＣＮＰは、ＡＮＰやＢＮＰと、

その構造や作用効果が全く異なることを発表している（特許文献２参照）。

[0041] 「現在ＡＮＰとＢＮＰはいずれも心臓から血中へ分泌されるホルモンとして働くと共に、神経伝達因子としても作動し、生体の体液量および血圧のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしていると考えられている。（中略）ＣＮＰのＮＰとしての生理的役割については不明な点が多い。すなわち、ＣＮＰはそのアミノ酸一次配列がＡＮＰおよびＢＮＰと類似しており、また、ｉｎ ｖｉｖｏ投与でナトリウム利尿作用および血圧降下作用を示すことからＮＰファミリーに帰属された。しかし、ＣＮＰのナトリウム利尿作用および血圧降下作用はＡＮＰ・ＢＮＰに比べ著しく弱いこと（１／５０～１／１００）（中略）から、ＣＮＰはＮＰファミリーのなかでも特異的な位置を占め、その生理的役割については体液量や血圧のホメオスタシス維持以外に別な役割を果たしているのではないかと推定されていた。（中略）ＣＮＰの構造をＡＮＰおよびＢＮＰのそれらと比較すると、ＣＮＰはＡＮＰまたはＢＮＰと以下に述べる点が異なっていることが判る。すなわち、ＣＮＰのアミノ酸一次配列は、環外Ｎ－末端ドメインではＡＮＰまたはＢＮＰと全く異なり、また、環内ドメインでは１７アミノ酸残基のうちＡＮＰとは５残基、ＢＮＰとは４残基異なっていることが判る。また、ＣＮＰの環外Ｃ－末端ドメインの構造はＡＮＰまたはＢＮＰと大きく異なり、ＣＮＰにはＡＮＰまたはＢＮＰに存在するｔａｉｌ構造が存在しない（ＡＮＰ・ＢＮＰの場合、環状構造のＣ－末端側にＡＮＰで５個、ＢＮＰで６個、アミノ酸残基が付加されており、この構造を便宜的にｔａｉｌ構造と呼ぶ）。以上述べたＣＮＰとＡＮＰまたはＢＮＰとの構造上の違いが、前記したＣＮＰの特徴的薬理作用発現に関与していることは明かである。」

先行技術文献

特許文献

[0042] 特許文献1：特開２００８－１６２９８７号公報

特許文献2：特開平６－９６８８号公報

特許文献3：特開２０００－１６９３８７公報

特許文献4：ＷＯ２００５／０９４８９０号パンフレット

特許文献5：ＷＯ２００５／０９４８８９号パンフレット

非特許文献

[0043] 非特許文献1：Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１３５巻，２６５頁，１９９６年

非特許文献2：Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ of ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ ９８巻，７号，４０１６頁，２００１年

非特許文献3：Ａｎｎａｌｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ ６０巻，Ｓｕｐｐｌ ３，ｉｉｉ，６８頁，２００１年

非特許文献4：Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅａｒｔ ａｎｄ Ｌｕｎｇ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ２７巻，３１頁，２００８年

非特許文献5：Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅａｒｔ ａｎｄ Ｌｕｎｇ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ２９巻，３号，３２３頁，２０１０年

非特許文献6：Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ １４８巻，２６頁，２００８年）。

非特許文献7：Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ２９巻，６０９頁，２００１年

非特許文献8：Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １０２巻，４０号，１４４５２頁，２００５年

非特許文献9：Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ３５６巻，６０頁，２００７年

非特許文献10：ＢＭＣ Ｍｕｓｃｕｌｏｓｋｅｌｅｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ７巻，８７頁，２００６年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0044] 皮膚疾患の代表例である皮膚炎、特にアトピー性皮膚炎は慢性の疾患であることから、薬物を継続的に使用する必要がある。しかしながら、上述のとおり、ステロイド外用剤は、臨床効果の鋭い切れ味を有する半面、皮膚のひ薄化や萎縮、満月様顔貌、潮紅、多毛症、皮膚裂線等の局所副作用を有してため、薬物の吸収性が高い顔面や、肌の弱い患者、小児や女性への適用が必ずしも容易ではないという問題があった。更に局所副作用の問題にとどまらず、慢性の疾患であることから、多くの症例で、長期にわたる使用を余儀なくされるが、長期外用で問題になるのは外用中止によって起こるリバウンド現象である。すなわち、外用中止によって塗布前よりも急性増悪する。更に深刻な合併症として、不適切な外用の継続により全身の潮紅、落屑を呈する湿疹続発性紅皮症へ移行する。このようなステロイド長期使用によって引き起こされる重篤な症状は大きな問題であった。

したがって、本発明の目的は、皮膚炎患者、特にアトピー性皮膚炎に対して有効かつ安全であるばかりでなく、従来の外用剤では非常に難治性を示す重症例に著効し、顔面、首等の疾患部位への塗布が可能であり、更には、皮膚が敏感な患者、小児や女性にも安心して塗布できる有効性と安全性の優れた皮膚外用剤組成物を提供することである。また、再発予防に重要な皮膚のバリアー機能を高め、肌質を改善し保湿する、抗炎症、角層ケア、表皮ケア、基底膜ケア効果がある肌質改善剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0045] 本発明者は、このような事情に鑑み鋭意研究を行った結果、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）およびＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が皮膚炎治療剤、特にアトピー性皮膚炎治療剤として優れた有効性と安全性を有し、しかも、皮膚が敏感な患者、小児や女性にも、また顔面、首等へも安心して適用できることを見出して本発明を完成した。

本発明は、具体的には下記のとおりである。

[0046] １．Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプ

チド（ＢＮＰ）を含む皮膚外用剤組成物。

２．　Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が、ＣＮＰとＢＮＰのキメラペプチドであって、ＣＮＰがＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３、または、ＣＮＰ－２２若しくはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、ＢＮＰがＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５、または、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２若しくはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、分子内ジスルフィド結合によって環状構造を形成するキメラペプチドであり、かつ、ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有するキメラペプチド、あるいは、その誘導体である、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

３．Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）が、ＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３、または、ＣＮＰ－２２若しくはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加し、かつＣＮＰ活性を有するＣＮＰ誘導体である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[0047] ４．Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）がＣＮＰ－２２である３項に記載の皮膚外用剤組成物。

５．Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５、または、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２若しくはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加し、かつＢＮＰ活性を有するＢＮＰ誘導体である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

６．Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）がＢＮＰ－３２である５項に記載の皮膚外用剤組成物。

７．１～５００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成

物。

８．２０～２００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

９．３０～１００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１０．皮膚外用剤組成物が、皮膚炎治療剤または肌質改善剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[0048] １１．皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、アトピー性皮膚炎、ステロイド皮膚症を生じた皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、タクロリムスを使用できない皮膚炎、慢性皮膚炎、紅皮症、湿疹、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎、蕁麻疹、薬疹、皮膚血管炎、痒疹、皮膚掻痒症、紅斑症、乾癬、酒さ、酒さ様皮膚炎、扁平苔癬または毛孔性角化症である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

１２．皮膚炎が、アトピー性皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１３．皮膚炎がステロイド皮膚症を生じた皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１４．皮膚炎がステロイド抵抗性の皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１５．皮膚炎がタクロリムスを使用できない皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１６．皮膚炎が、慢性皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１７．皮膚炎が、湿疹である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１８．皮膚炎が、紅皮症である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

１９．皮膚炎が、酒さである１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

２０．皮膚炎が、酒さ様皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

２１．皮膚炎が、乾癬である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

２２．皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、紅斑、浸潤性紅斑、苔癬化病変、鱗屑、痂皮付着、湿疹、掻爬、掻破痕、痒疹結節、丘疹、びらん，浸潤、小水疱および浮腫から選ばれる少なくとも１つの皮疹症状を伴う炎症である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

[0049] ２３．皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、ハウスダスト、ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、卵白および卵黄から選ばれる少なくとも１つのアレルゲンに免疫反応を示す皮膚炎である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

２４．皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、顔面、頚部、背部および腕から選ばれる少なくとも１つの部位における皮膚炎である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

２５．剤形が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、スプレー剤、パッチ剤から選ばれる外用剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

２６．剤形が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤または液剤である２５項に記載の皮膚外用剤組成物。

２７．皮膚外用剤組成物が、肌質改善剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

２８．乾燥肌、肌荒れ、敏感肌または小じわを改善するための肌質改善剤である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

２９．肌質改善剤が、スキンケア化粧料または医薬部外品である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

３０．剤形が、クリーム、泡沫剤、化粧水、パック、皮膚柔軟水、乳液、ファンデーション、メーキャップベース、エッセンス、石鹸、液体洗浄剤、入浴剤、日焼け止めクリーム、サンオイルまたはスプレー型液剤である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

発明の効果

[0050] 後述の症例試験からも明らかなとおり、ＣＮＰまたはＢＮＰを有効成分と

する本発明の皮膚外用剤組成物は、高度の腫脹／浮腫／浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹、鱗屑を著明に改善することが可能であり、寛解、または、乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする軽症、あるいは炎症症状に乏しく乾燥症状主体の軽微な皮疹にまで改善することができる。したがって、本発明の皮膚炎治療剤は従来のステロイド外用薬に抵抗性を示すアトピー性皮膚炎に対して極めて有効な治療薬としてその有用性が期待できる。特に治療に苦慮し、社会生活にも支障をきたす成人顔面の紅斑、浸潤、鱗屑ないし苔癬化、ほてりを全く刺激症状なく劇的に改善することができる。また、上肢、背部など他部位においても顕著に改善がみられ、また成人に限らず幼児においても同様の効果が認められる。

[0051] 従来から汎用されているステロイド外用剤の場合は、外用中止すると、すぐに外用前の重症度に戻るか、もしくはリバウンド現象が起こって外用前よりも増悪するという大きな問題があったが、本発明ではこの欠点がまったく見られないだけでなく、肌質が変わり，しっとりして、肌理が整うという優れた効果も確認された。本発明の皮膚炎治療剤による効果は、塗布中止後も５日から２週間程度良好な皮膚症状が持続した。効きが著効でない場合でも、アトピー性皮膚炎の治療目標とされる乾燥および軽度ないし軽微の紅斑、鱗屑などを主体とする症状に改善できた。また、治療後、軽微な紅斑、浮腫、丘疹、鱗屑が再発したとしても、塗布前のように悪化することはなく軽度であり、安定した状態が継続できることは従来の治療法であるステロイド外用剤では得られなかったことであり特筆に値するものである。また、本発明の、ＣＮＰまたはＢＮＰの製剤は、再発した皮疹に再度塗布すると初回よりも少ない塗布回数で再度軽症ないし軽微な皮疹に導くことができる。効果の発現は塗布後１０分程度で自覚的にほてりが鎮まり、３０分経過後くらいから他覚的に紅斑、浸潤、浮腫、丘疹、鱗屑、掻破痕の軽快が認められた。さらに２日ないし４日塗布を継続すると紅斑、浸潤が明らかに軽快し、きめのととのったほぼ正常に近い皮膚になる症例が多かった。これらのことは、皮膚科医師でもある本発明者にとっても驚くべきことであった。特にＣＮＰ製

剤の効果は顕著であった。

[0052] なお、従来よりＢＮＰとＡＮＰはファミリーが同一であるばかりでなく、その受容体も共通であることから、ＢＮＰ製剤とＡＮＰ製剤は同等の作用効果を有するものと考えられてきたが、本発明者が実際に炎症疾患の患者、特にアトピー性皮膚炎の患者で試したところ驚くべきことにＢＮＰ製剤の薬理効果はＡＮＰ製剤に比べ遥かに優れたものであった。すなわち、ＢＮＰ製剤はＡＮＰ製剤に比べて即効性が認められ、臨床症状の改善も顕著で効果に持続性があった。一方、ＡＮＰ製剤は予想に反し、紅斑、浸潤、鱗屑ないし苔癬化とも、その局所皮膚症状の改善度はＢＮＰのそれに比べて非常に劣り、ほとんどの場合、全く効果がないか、または増悪する例が多かった。わずかにＡＮＰ製剤の効果が認められた場合でも効果発現までのタームが長く、しかも、７日間外用しても完全に紅斑がなくなる事はなく、全例で紅斑、乾燥が残った。皮膚外用剤組成物としてのＢＮＰが同じナトリウム利尿ペプチドファミリーに属するＡＮＰに比べて卓越した効果を有することは、驚くべきことであった。

本発明の有効成分であるＣＮＰとＢＮＰはもともと体内に備わるホルモンであり副作用の心配が少なく、また適正な使用量であるかぎり血行動態に対する影響が軽微と考えられ、血圧が低いまたは不安定な患者にも安心して使えるので慢性的な皮膚炎患者に対しても長期の投与が可能である。また、皮膚炎に対する有効性は従来のステロイド外用剤よりも顕著であり、しかも、即効性であってその効果も大であり、効果に持続性が有り、重症な例でも５日から２週間にわたって寛解状態を保つ事ができる。加えて、本発明の皮膚外用剤組成物は、皮膚が敏感な患者に加え、小児や女性にも、また顔面、首等へも全く刺激症状がなく、安心して適用できるというメリットを有する、従来にはない極めて卓越した治療剤である。

[0053] 更に、本発明のＣＮＰまたはＢＮＰを含む肌質改善剤を適用した場合には、肌理が整い、乾燥肌が改善され、肌質が柔らかく、しっとりとし、しわが浅くなって目立たなくなるという効果が確認された。したがって、本発明は

皮膚炎治療剤としてしてだけでなく肌のハリ、しわの改善、保湿効果等を目的としたスキンケア化粧料等の肌質改善剤としても有益である。

図面の簡単な説明

[0054] [図1]上肢に高度の腫脹、浸潤、紅斑を有する患者に本発明のＣＮＰゲル製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。ＡおよびＢは塗布前、Ｃは３０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰゲル製剤を２０分おきに３回、塗布後、Ｄは、ＣＮＰを添加していないゲル剤を２０分おきに３回、塗布後。（ＣＮＰゲル製剤の症例１０；被験者５；表３および表４を参照）

[図2]顔面に、高度の腫脹、浸潤、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，多数の掻破痕を主体とする皮疹を有する患者に本発明のＣＮＰ水溶液製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは１００μｇ／ｍｌ濃度のＣＮＰ水溶液製剤を１日２回、４日間塗布後。（ＣＮＰ水溶液製剤の症例２；被験者６；表５および表６を参照）

[図3]顔面に、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体とする皮疹を有する患者に本発明のＣＮＰ水溶液製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは１００μｇ／ｍｌ濃度のＣＮＰ水溶液製剤を１日２回、４日間塗布後。（ＣＮＰ水溶液製剤の症例７；被験者７；表５および表６を参照）

[図4]全身に苔癬化を伴う紅斑、浸潤性紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらんがみられる患者の腕に本発明のＣＮＰゲルベース製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは３０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰゲルベース製剤を１日２回、２日間塗布後。（ＣＮＰゲルベース製剤；被験者１７；表９および表１０を参照）

[図5]上肢に高度の腫脹／浮腫／浸潤／紅斑を伴う皮疹が認められる患者に、本発明のＣＮＰゲルベース製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰゲルベース製剤を１日２回、４日間塗布後。（ＣＮＰゲルベース製剤；被験者２０；表９および表１０を参照）

[0055] [図6]全身に浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められ、特に顔面，頚部で顕著である患者の顔面および頚部に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは３０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、２日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤；被験者２１；表１１および表１２を参照）

[図7]睡眠障害を伴う強い掻痒を伴う浸潤性紅斑、紅斑、掻破痕が顔面、頚部、四肢、背部に認められ、特に顔面には高度の浸潤性紅斑、鱗屑、多数の掻破痕を主体としている皮疹を有する患者の顔面に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、３日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤；被験者２３；表１１および表１２を参照）

[図8]躯幹に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められ、背部には高度の浸潤／苔癬化を伴う紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着を伴い局面を形成する皮疹を有する患者の頚部および背部に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、３日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤；被験者２９；表１３および表１４を参照）

[図9]全身に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められて湿疹続発性紅皮症状態にあり、上肢には高度の腫脹、浸潤を伴う紅斑を主体としている皮疹を有する患者の上肢に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、２日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤；被験者３０；表１３および表１４を参照）

[0056] [図10]顔面に浸潤／高度の鱗屑、痂皮の付着、びらん、多数の掻爬痕からなる皮疹が認められ、全身に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められる患者の顔面に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、３日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤

；被験者２７；表１３および表１４を参照）

[図11]顔面、頚部に腫脹を伴う浸潤性紅斑、びらんを主体としている皮疹が認められ、全身に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着が認められ湿疹続発性紅皮症状態にある患者の顔面に本発明のＣＮＰ軟膏製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、３日間塗布後。（ＣＮＰ軟膏製剤；被験者２８；表１３および表１４を参照）

[図12]頚部の皮疹が、高度の浮腫、浸潤、紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている患者にＢＮＰゲルベース製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回、５日間塗布後。（ＢＮＰゲルベース製剤の症例１；被験者４１；表１９および表２０を参照）

[図13]上腕の皮疹が、浸潤、紅斑、高度の鱗屑、痂皮である患者にＢＮＰゲルベース製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回、５日間塗布後。（ＢＮＰゲルベース製剤の症例４；被験者４２；表１９および表２０を参照）

[図14]顔面、頚部の皮疹が、浮腫を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている患者にＢＮＰゲルベース製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回、２日間塗布後。（ＢＮＰゲルベース製剤の症例５；被験者４０；表１７および表１８を参照）

[0057] [図15]顔面の皮疹が、浸潤性紅斑、多数の丘疹、鱗屑、掻破痕を主体とし患者にＢＮＰの水溶液製剤を適用した場合の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｍｌ濃度のＢＮＰ水溶液製剤を１日２回、５日間塗布後。（ＢＮＰ水溶液製剤の症例８；被験者４３；表１９および表２０を参照）

[図16]顔面の皮疹は、高度の苔癬化浸潤、紅斑、鱗屑を主体としている患者

にＡＮＰゲルベース製剤を適用した場合の比較症例の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回、７日間塗布後。（ＡＮＰゲルベース製剤の症例２；被験者４６；表２１および表２２を参照）

[図17]顔面、頚部、四肢の皮疹が、高度の腫脹、潮紅、浮腫からなる患者にＡＮＰゲルベース製剤を適用した場合の比較症例の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回、７日間塗布後。（ＡＮＰゲルベース製剤の症例３；被験者４５；表２１および表２２を参照）

[図18]背部の皮疹が、高度の浸潤、紅斑、多数の掻破痕、丘疹、苔癬化からなる患者にＡＮＰゲルベース製剤を適用した場合の比較症例の効果を示す図面代用写真である。Ａは塗布前、Ｂは５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回、５日間塗布後。（ＡＮＰゲルベース製剤の症例５；被験者４８；表２１および表２２を参照）

[0058] [図19]本発明のＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物による塗布前後における、ＳＣＯＲＡＤによる皮疹部位の重症度の変化を示す図面である。白色のバーは塗布前を示し、黒色のバーは塗布後の値を示す。バーの長さは平均値を、バーの先端から伸びる髭は標準偏差値を示す。なお、各群の症例数は、CNPゲル製剤 30μg/ｇの群が５症例、CNP水溶液製剤 100μg/mlの群が５症例、CNPゲルベース製剤 30μg/ｇの群が７症例、CNPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が３症例、CNP軟膏製剤 30μg/ｇの群が１症例、CNP軟膏製剤 50μg/ｇの群が９症例、CNP軟膏製剤 100μg/ｇの群が５症例、BNPゲルベース製剤30μg/ｇの群が２症例、BNPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が５症例、BNP水溶液製剤 50μg/mlの群が３症例、ANPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が５症例であった。

[図20]本発明のＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物による塗布前後における、Ｖｉｓｕａｌ　ａｎａｌｏｇｕｅ　ｓｃａｌｅ法を用いて評価した掻痒感の変化を示す図面である。白色のバーは塗布前を示し、黒色の

バーは塗布後の値を示す。バーの長さは平均値を、バーの先端から伸びる髭は標準偏差値を示す。なお、各群の症例数は、CNPゲル製剤 30μg/ｇの群が５症例、CNP水溶液製剤 100μg/mlの群が５症例、CNPゲルベース製剤 30μg/ｇの群が７症例、CNPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が３症例、CNP軟膏製剤 30μg/ｇの群が１症例、CNP軟膏製剤 50μg/ｇの群が９症例、CNP軟膏製剤 100μg/ｇの群が５症例、BNPゲルベース製剤30μg/ｇの群が２症例、BNPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が５症例、BNP水溶液製剤 50μg/mlの群が３症例、ANPゲルベース製剤 50μg/ｇの群が５症例であった。

発明を実施するための形態

[0059] 本発明における皮膚外用剤組成物の有効成分は、Ｃ型ナトリウム利尿ペプタイド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプタイド（ＢＮＰ）である。

ここで、ＣＮＰとは、アミノ酸が２２個のＣＮＰ－２２、そのＮ末端に３１アミノ酸残基が付加されたアミノ酸が５３個のＣＮＰ－５３あるいはその誘導体等を意味し、ＣＮＰ活性を有する限り特に限定されるものではない。これらＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３あるいはその誘導体はいずれも公知であり、化学合成あるいは遺伝子操作によって作製することができる。

ＣＮＰ－２２およびＣＮＰ－５３の由来については、ＣＮＰ活性を有する限り特に制限されるものではないが、好ましくはヒトを含む哺乳動物または鳥類に由来するＣＮＰ、より好ましくはヒト、サル、マウス、ラットまたはブタ由来のＣＮＰ、特に好ましくはヒト由来のＣＮＰである。

また、ＣＮＰ誘導体とは、これらＣＮＰ－２２またはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個、さらに好ましくは１または２個のアミノ酸が欠失、置換または付加し、かつＣＮＰ活性を有するもの、あるいはこれらＣＮＰ－２２またはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列と８５％以上、好ましくは９０％以上、更に好ましくは９５％以上の相同性を有する配列を有し、かつＣＮＰ活性を有するものを意味する。

[0060] 置換可能なアミノ酸は、保存的アミノ酸置換が望ましい。保存的アミノ酸は，極性度や電荷の種類によって分類される。例えば、非極性の非電荷型ア

ミノ酸にはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、等，芳香族アミノ酸にはフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、極性の非電荷型アミノ酸にはセリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンなど、負電荷アミノ酸にはアスパラギン酸、グルタミン酸、正電荷アミノ酸にはリジン、アルギニン、ヒスチジンが、それぞれ含まれる。このように、アミノ酸置換は、同じ分類に属する保存的アミノ酸どうしで置換することが望ましい。ただし、プロリンを他の非極性の非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、プロリン以外の非極性の非電荷型アミノ酸をプロリンで置換する場合には、プロリンが立体的に柔軟な構造ではないことに留意する必要がある。また、システインを他の極性の非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、システイン以外の極性の非電荷型アミノ酸をシステインで置換する場合には、システインが他のシステインとジスルフィド結合を形成しうることに留意する必要がある。

また、ＣＮＰ誘導体には、ＣＮＰ活性を有する限り、ＣＮＰのＣ末端がアミド化されたもの、ＣＮＰのＣ末端がメトキシ化されたもの、ＣＮＰにポリエチレングリコールが付加したもの、ＣＮＰに糖鎖が付加したもの、ＣＮＰにアルキル鎖が付加したもの、ならびにＣＮＰに脂肪酸が付加したものも含まれる。

[0061] このように、本発明においては、ＣＮＰ活性を有することを条件として公知のいかなるＣＮＰをも使用可能である。例えば、特開平６－９６８８に開示されるＣＮＰ誘導体、米国特許５５８３１０８号に開示されるＣＮＰ誘導体または米国特許６８１８６１９号に開示されるＣＤ－ＮＰであってもよい。また、ＣＮＰ活性の有無については、公知の手段によって容易に確認することが可能であり、例えば、血管平滑筋細胞の増殖抑制作用、あるいはＮＰＲ－Ｂ受容体発現細胞におけるｃＧＭＰ産生活性を試験することにより確認することができる。

本発明の有効成分として、ＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３またはそれらの誘導体のいずれも使用可能であるが、好ましくは吸収性の観点から分子量のよ

り小さいＣＮＰ－２２である。ＣＮＰ－２２は、化学合成あるいはヒトＣＮＰ遺伝子を用いて遺伝子操作によって作製することも可能であるが、例えば、株式会社ペプチド研究所（PEPTIDE INSTITUTE、 INC.）からＣＮＰ－２２（human）として入手することができる。

[0062] 本発明で使用し得るＣＮＰは、天然からの精製ＣＮＰ、既知の遺伝子工学的な手法で製造された遺伝子組み換えＣＮＰ、既知の化学合成法（例えば、ペプチド合成機を用いる固相合成法）で製造されたＣＮＰを含むものである。遺伝子組み換え技術、部位特異的突然変異誘発法、ＰＣＲ技術などの基本的手法は公知ないし周知であり、例えばCurrent Protocols In Molecular Biology;JohnWiley&Sons(1998)、特開平５－２０７８９１号公報などに記載されている。

[0063] ここで、ＢＮＰとは、アミノ酸がそれぞれ２６個のＢＮＰ－２６、３２個のＢＮＰ－３２、４５個のＢＮＰ－４５あるいはその誘導体等を意味し、ＢＮＰ活性を有する限り特に限定されるものではない。ＢＮＰは、ＢＮＰ前駆体からシグナルペプチドが切断された分子量約１３０００の高分子型γ－ＢＮＰであってもよい。特に好ましくはＢＮＰ－３２またはその誘導体である。ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５あるいはその誘導体はいずれも公知であり、化学合成あるいは遺伝子操作によって作製することができる。

[0064] ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２およびＢＮＰ－４５の由来については、ＢＮＰ活性を有する限り特に制限されるものではないが、好ましくはヒトを含む哺乳動物または鳥類に由来するＣＮＰ、より好ましくはヒト、サル、マウス、ラットまたはブタ由来のＣＮＰ、特に好ましくはヒト由来のＢＮＰである。

[0065] また、ＢＮＰ誘導体とは、これらＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２またはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個、さらに好ましくは１または２個のアミノ酸が欠失、置換または付加し、かつＢＮＰ活性を有するもの、あるいはこれらＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３

２またはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列と８５％以上、好ましくは９０％以上、更に好ましくは９５％以上の相同性を有する配列を有し、かつＢＮＰ活性を有するものを意味する。

[0066] 置換可能なアミノ酸は、保存的アミノ酸置換が望ましい。保存的アミノ酸は，極性度や電荷の種類によって分類される。例えば、非極性の非電荷型アミノ酸にはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、等，芳香族アミノ酸にはフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、極性の非電荷型アミノ酸にはセリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンなど、負電荷アミノ酸にはアスパラギン酸、グルタミン酸、正電荷アミノ酸にはリジン、アルギニン、ヒスチジンが、それぞれ含まれる。このように、アミノ酸置換は、同じ分類に属する保存的アミノ酸どうしで置換することが望ましい。ただし、プロリンを他の非極性の非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、プロリン以外の非極性の非電荷型アミノ酸をプロリンで置換する場合には、プロリンが立体的に柔軟な構造ではないことに留意する必要がある。また、システインを他の極性の非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、システイン以外の極性の非電荷型アミノ酸をシステインで置換する場合には、システインが他のシステインとジスルフィド結合を形成しうることに留意する必要がある。

[0067] また、ＢＮＰ誘導体には、ＢＮＰ活性を有する限り、ＢＮＰのＣ末端がアミド化されたもの、ＢＮＰのＣ末端がメトキシ化されたもの、ＢＮＰにポリエチレングリコールが付加したもの、ＢＮＰに糖鎖が付加したもの、ＢＮＰにアルキル鎖が付加したもの、ならびにＢＮＰに脂肪酸が付加したものも含まれる。

[0068] このように、本発明においては、ＢＮＰ活性を有することを条件として公知のいかなるＢＮＰをも使用可能である。例えば、特表２００７－５２５２１３号公報に開示されるＢＮＰ誘導体、米国特許６０２８０５５号に開示されるＢＮＰ誘導体、米国特許５１１４９２３号に開示されるＢＮＰ誘導体または米国特許６８１８６１９号に開示されるＢＤ－ＮＰであってもよい。

[0069] また、ＢＮＰ活性の有無については、公知の手段によって容易に確認することが可能であり、例えばＮＰＲ－Ａ受容体発現細胞におけるｃＧＭＰ産生活性を試験することにより確認することができる。

[0070] 本発明の有効成分として、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５またはそれらの誘導体のいずれも使用可能であるが、好ましくは薬効、入手の容易性の観点からＢＮＰ－３２である。

[0071] 本発明のＢＮＰは、化学合成あるいはヒトＢＮＰ遺伝子を用いて遺伝子操作によって作製することも可能であるが（例えば、特開平５－２０７８９１号公報、特表２００７－５２５９５７号公報、特表２００７－５２５２１３号公報参照）、ＢＮＰは既に上市されていることから、市場からも入手することができる。また、例えば、株式会社ペプチド研究所（PEPTIDE INSTITUTE, INC.）からＢＮＰ－３２（human）として入手することができる。

[0072] このように、本発明で使用し得るＢＮＰは、天然からの精製ＢＮＰ、既知の遺伝子工学的な手法で製造された遺伝子組み換えＢＮＰ、既知の化学合成法（例えば、ペプチド合成機を用いる固相合成法）で製造されたＢＮＰを含むものである。遺伝子組み換え技術、部位特異的突然変異誘発法、ＰＣＲ技術などの基本的手法は公知ないし周知であり、例えばCurrent Protocols In Molecular Biology;JohnWiley&Sons(1998)、特開平５－２０７８９１号公報などに記載されている。

[0073] 本明細書においてＣＮＰまたはＢＮＰという場合には、ＣＮＰまたはＢＮＰのいずれかという意味の他に、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドも含まれる。すなわち、本明細書においてＣＮＰまたはＢＮＰという場合には、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が、ＣＮＰとＢＮＰのキメラペプチドであって、ＣＮＰがＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３、または、ＣＮＰ－２２若しくはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、ＢＮＰがＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５、または、ＢＮＰ

－２６、ＢＮＰ－３２若しくはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、分子内ジスルフィド結合によって環状構造を形成するキメラペプチドであり、かつ、ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有するキメラペプチド、あるいは、その誘導体をも意味する。

[0074] ここでＣＮＰ－２２およびＣＮＰ－５３の由来については、ＣＮＰ活性を有する限り特に制限されるものではないが、好ましくはヒトを含む哺乳動物または鳥類に由来するＣＮＰ、より好ましくはヒト、サル、マウス、ラットまたはブタ由来のＣＮＰ、特に好ましくはヒト由来のＣＮＰである。同様にＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５の由来については、ＢＮＰ活性を有する限り特に制限されるものではないが、好ましくはヒトを含む哺乳動物または鳥類に由来するＢＮＰ、より好ましくはヒト、サル、マウス、ラットまたはブタ由来のＢＮＰ、特に好ましくはヒト由来のＢＮＰである。

[0075] また、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドの誘導体とは、これらＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドのアミノ酸配列において好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個、さらに好ましくは１または２個のアミノ酸が欠失、置換または付加し、かつＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有するものを意味する。

[0076] 置換可能なアミノ酸は、保存的アミノ酸置換が望ましい。保存的アミノ酸は，極性度や電荷の種類によって分類される。例えば、非極性の非電荷型アミノ酸にはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、等，芳香族アミノ酸にはフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、極性の非電荷型アミノ酸にはセリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミンなど、負電荷アミノ酸にはアスパラギン酸、グルタミン酸、正電荷アミノ酸にはリジン、アルギニン、ヒスチジンが、それぞれ含まれる。このように、アミノ酸置換は、同じ分類に属する保存的アミノ酸どうしで置換することが望ましい。ただし、プロリンを他の非極性の

非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、プロリン以外の非極性の非電荷型アミノ酸をプロリンで置換する場合には、プロリンが立体的に柔軟な構造ではないことに留意する必要がある。また、システインを他の極性の非電荷型アミノ酸で置換する場合、あるいは、システイン以外の極性の非電荷型アミノ酸をシステインで置換する場合には、システインが他のシステインとジスルフィド結合を形成しうることに留意する必要がある。

[0077] また、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドの誘導体には、ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有する限り、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドのＣ末端がアミド化されたもの、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドのＣ末端がメトキシ化されたもの、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドにポリエチレングリコールが付加したもの、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドに糖鎖が付加したもの、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドにアルキル鎖が付加したもの、ならびに、ＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドに脂肪酸が付加したものも含まれる。

[0078] このように、本発明においては、ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有することを条件として公知のいかなるＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチド、あるいは、その誘導体をも使用可能である。

[0079] ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性の有無については、公知の手段によって容易に確認することが可能であり、例えばＮＰＲ－Ａ受容体発現細胞またはＮＰＲ－Ｂ発現細胞におけるｃＧＭＰ産生活性を試験することにより確認することができる。

[0080] 本発明のＣＮＰとＢＮＰとのキメラペプチドおよびその誘導体は、化学合成あるいは遺伝子操作によって作製することも可能である。

[0081] 皮膚炎とは皮膚の炎症であり、一般的に、紅斑、浸潤性紅斑、苔癬化病変、鱗屑、痂皮付着、湿疹、掻爬、掻破痕、痒疹結節、丘疹、びらん、浸潤、小水疱および浮腫等の症状、特に、痒み、水疱、発赤、腫れ、じくじく感、かさぶた、鱗状化等の現象が見られる疾患である。

[0082] 本発明の皮膚外用剤組成物は、炎症を伴う皮膚炎患者に対して用いること

が可能であり、特に限定されるものではないが、好ましくは、アトピー性皮膚炎、ステロイド皮膚症を生じた皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、タクロリムスを使用できない皮膚炎、慢性皮膚炎、紅皮症、湿疹、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎、蕁麻疹、薬疹、皮膚血管炎、痒疹、皮膚掻痒症、紅斑症、乾癬、酒さ、酒さ様皮膚炎、扁平苔癬または毛孔性角化症であり、より好ましくは、アトピー性皮膚炎、ステロイド皮膚症を生じた皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、タクロリムスを使用できない皮膚炎、慢性皮膚炎、湿疹、紅皮症、酒さ、酒さ様皮膚炎、乾癬であり、さらに好ましくは、アトピー性皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、慢性皮膚炎、湿疹、紅皮症、酒さ、酒さ様皮膚炎、乾癬であり、最も好ましくは、アトピー性皮膚炎を対象としたものである。

[0083] ここで、皮膚外用剤組成物とは肌に直接外用する組成物を意味し、具体的には皮膚炎治療剤または肌質改善剤を意味する。剤形は、特に限定されるものではないが、好ましくは、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、スプレー剤またはパッチ剤であり、特に好ましくは軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤または液剤である。これら剤形は特に皮膚炎治療剤の剤形として好適である。また、本発明の皮膚外用剤組成物を肌質改善剤として適用する場合の好ましい剤形は、クリーム、泡沫剤、化粧水、パック、皮膚柔軟水、乳液、ファンデーション、メーキャップベース、エッセンス、石鹸、液体洗浄剤、入浴剤、日焼け止めクリーム、サンオイルまたはスプレー型液剤である。本発明の皮膚外用剤組成物を肌質改善剤として利用する場合は、スキンケア化粧料または医薬部外品であってもよい。

[0084] また、本発明の皮膚炎治療剤としての皮膚外用剤組成物は、適応症状の観点からすると、紅斑、浸潤性紅斑、苔癬化病変、鱗屑、痂皮付着、湿疹、掻爬、掻破痕、痒疹結節、丘疹、びらん，浸潤、小水疱および浮腫から選ばれる少なくとも１つの皮疹症状を伴う皮膚炎に対して適用することができる。これらは、いずれもアトピー性皮膚炎患者に見られる各種症状である。

[0085] 上記アトピー性皮膚炎は、日本皮膚科学会によれば「増悪・寛解を繰り返

す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ」皮膚炎であると定義されている。

[0086] つまりアトピー性皮膚炎とは、アレルギー体質の人に生じる慢性の痒さを伴う湿疹であり、症状としては痒みを伴うこと、発疹は湿疹病変で、急性の病変としては赤くなり（紅斑）、ジクジクしたぶつぶつ（丘疹、漿液性丘疹）ができ、皮がむけてかさぶたになる（鱗屑、痂皮）状態を呈する皮膚の代表的な炎症疾患である。慢性の病変としてはさらに皮膚が厚く硬くなったり（苔癬化）、硬いしこり（痒疹）ができたりする。発疹はおでこ、目のまわり、口のまわり、くび、肘・膝・手首などの関節周囲、背中や腹などに出やすく、左右対称性に分布することが多いのが特徴である。乳児期は頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に拡大していき、思春期、成人期になると上半身（顔、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向がある。また、慢性、反復性に経過する傾向が高く、乳児では２ヵ月以上、その他では６ヵ月以上継続するものをいう。

[0087] 本発明の皮膚外用剤組成物、特に皮膚炎治療剤は、治療が難しいとされたこれらアトピー性皮膚炎の治療薬として極めて優れた有効性と安全性を示す。

[0088] ステロイド皮膚症を生じた皮膚炎とは、ステロイド外用薬を長期に渡って使用し続けることによって起こるとされる一群の副作用が現れた皮膚炎である。特に、ステロイド外用薬の中止にともなってリバウンドを生じるような皮膚炎を指して、ステロイド皮膚症と呼ばれ、ステロイド酒さはステロイド皮膚症の典型例である。

[0089] ステロイド抵抗性の皮膚炎とは、ステロイド外用剤を長期間にわたって使用することによってステロイド外用剤が効きにくくなった状態の皮膚炎である。アトピー性皮膚炎の治療にステロイド外用剤を長期間にわたって使用することによって生じやすい。

[0090] タクロリムスを使用できない皮膚炎とは、妊婦の皮膚炎、２歳未満の乳・幼児の皮膚炎、ジュクジュクした潰瘍面や掻き傷のある皮膚炎、授乳する母

親の皮膚炎である。免疫力の低下した患者の皮膚炎や、腎臓の悪い人の皮膚炎には慎重に使用する必要があることから、これらの皮膚炎もタクロリムスを使用できない皮膚炎に該当しうる。

[0091] 慢性皮膚炎とは、慢性化した難治性の皮膚炎である。慢性皮膚炎には、皮膚に接触した物質の刺激やアレルギーにより引き起こされる接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎が含まれる。

[0092] 乾癬は、慢性的であり、かつ、繰り返し再発する皮膚の病気であって、盛り上がった赤い皮疹（紅斑）が1つまたは複数生じ、銀白色のうろこ状の鱗屑を伴うことを特徴とする皮膚疾患である。

[0093] 紅皮症は、アトピー性皮膚炎や高齢者の湿疹に続いて発症するタイプの疾患であり、全身の皮膚が潮紅し、落屑(らくせつ)を伴う皮膚病で、剥脱性皮膚炎と言う場合もある。全身または広範囲の皮膚にびまん性の紅斑がみられる。紅皮症には、湿疹続発性紅皮症と皮膚疾患続発性紅皮症、中毒性紅皮症、乳児落屑性紅皮症，腫瘍随伴性紅皮症がある。このうち湿疹続発性紅皮症は、不適切なステロイド剤の長期外用の影響や、あるいは重症化などで汎発化して全身の皮膚が潮紅と落屑を呈する紅皮症と呼ばれる状態になったものである。紅皮症は、全身症状を伴う非常に難治性の疾患であり、通常、かゆみがあり、全身症状として発熱、悪寒や震えなどの体温調節障害、落屑に伴う低タンパク血症と浮腫、剥奪した皮膚からの水分喪失による電解質異常、リンパ節のはれ、全身の倦怠感、体重減少などを伴う。治療には、ステロイドの内服や外用が採用されるが、非常に難治性であるため、投薬を中止するとリバウンドですぐに再発してさらに増悪することがある。

[0094] 酒さは、通常は顔の中央部に発赤、小さい吹き出ものができ、皮膚上に血管がはっきりと見える状態を起こす持続性の皮膚疾患である。

[0095] 酒さ様皮膚炎は、紅色丘疹が多発、びまん性潮紅と落屑を伴い、成人女性に多い。ステロイド剤の長期外用が主な発症因子でステロイド剤外用の副作用として代表的なものの一つであり、治療には症状のリバウンドが激しく、これを乗り切る治療上の技術と患者の忍耐とを要する。

[0096] 痒疹は、症状としてかゆみに加えて発疹も引き起こす場合が多い。主な原因は、ヒゼンダニ、ダニ、シラミといった寄生虫によるもの、虫刺され、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎などがある。

[0097] 多形紅斑は、繰り返し再発する皮膚病であり、特徴として皮膚が赤く盛り上がり、射撃の的のように見える皮疹ができる。また、多形紅斑は、単純ヘルペスウィルスに感染した結果として症状が出る場合が多い。多くの場合、多形紅斑は突然発症して、症状として腕、脚、顔面に赤い皮疹（紅斑）が現れる。紅斑は、射撃の的のような同心円状に症状が現れ、水疱を伴うことがある。

[0098] 結節性紅斑は、皮膚の下に軟らかく赤い隆起（結節）ができる炎症性の疾患であり、他の病気の症状として、あるいは薬に対する過敏症として現れることが非常に多い。若い成人、特に女性が発症しやすく、数カ月から数年にわたって繰り返し再発する。細菌や真菌、ウイルスの感染から結節性紅斑が起こる場合もある。

[0099] 扁平苔癬（へんぺいたいせん）は、再発性のかゆみを伴う皮膚疾患である。症状としては小さい、赤か紫の隆起した皮疹ができる。最初は、皮疹は1つずつ離れているが、その後複数の発疹が融合して、ザラザラした、鱗状のかさつきを伴う丘疹となることが多い。

[0100] 毛孔性苔癬（もうこうせいたいせん）は、毛孔性角化症とも呼ばれる。毛包の開口部に、皮膚上層部から死んではがれ落ちる細胞（角質）が詰まる疾患である。

[0101] 接触皮膚炎には、刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎がある。前者は、酸、アルカリ、溶媒等の特定の刺激物質と皮膚が直接接触したことが原因で起こる皮膚の炎症である。発疹は強いかゆみを伴い、生じる部位は限定されていて、しばしば正常な皮膚との間に明確な境目が見られる。

[0102] 本発明の皮膚炎治療剤組成物は、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。その製剤形態としては、外用剤、注射剤、経口剤、経鼻剤などを例示できる。経口剤とする場合は、胃におけるペプチド分解を避けるた

めに、腸溶製剤とすることが望ましい。腸溶製剤としては、カプセル、錠剤や顆粒に腸溶性物質をコーテイングした製剤を挙げることができる。また一般に、ペプチド医薬品は代謝が速く、体外へ排泄されやすいため、生物活性に影響を与える事なく半減期を長くし、さらに抗原性も低下させるためにポリエチレングリコールによる修飾（ＰＥＧ化）も可能である。

[0103] 本発明の皮膚炎治療剤組成物の好ましい剤形は、ゲル剤、軟膏剤、液剤等の外用剤（経皮吸収剤）である。

[0104] 外用剤は、特に制限されるものではなく、本剤を皮膚の所要部位（患部）に直接塗布、噴霧または貼付することができればよい。本発明の皮膚炎治療剤組成物の形態は、好ましくは、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、スプレー剤、パッチ剤等の外用剤であり、特に好ましくは塗布の簡便性の観点から、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、液剤であり、更に好ましくはゲル剤、軟膏剤、水溶液からなる液剤ある。

[0105] これら外用剤は、ＣＮＰまたはＢＮＰを有効成分あるいは主薬として、薬学的に許容される基剤と、必要に応じて各種添加剤を配合することにより、公知ないし周知の方法に従って容易に得ることができる。

[0106] ゲル剤（懸濁性基剤）は、含水ゲル、無水ゲル、または膨潤可能なゲル形成性材料からなる低含水量のゲルのいずれであってもよい。また、ヒドロゲル基剤とリオゲル基剤のいずれであってもよいが、好ましくは無機または有機の高分子をベースとする透明なヒドロゲルである。油や脂肪分を含む製剤と同様、ゲルそれ自体は皮膚に吸収されない。ヒドロゲル基剤は、無脂肪性で軟膏のような稠度を有し、薬剤の経皮吸収性を高めることを狙ったものであり、リオゲル基剤は、ステアリルアルコール等をプロピレングリコール中に懸濁させてゲル化したものであり、経皮吸収性や吸湿性に優れている。

[0107] 本発明のゲル剤は、カルボキシルビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、（ビニルメチルエーテル／マレイン酸エチル）コポリマー、ポリメタクリレート、プロピレングリコール等を含む親水性ゲル基剤中に、有効成分であるＣＮＰまたはＢＮＰを均一に分散させた

ゲル剤であってもよい。そのようなゲル剤の例としては、例えば、アイエスピー・ジャパン社の市販の製品であるルブラジェルＮＰ、ルブラジェルＣＧ、ルブラジェルＤＶ、ルブラジェルＭＳ、ルブラジェルＯＩＬルブラジェルＴＷ、ルブラジェルＤＳ等の市販の持続性保水剤中に均一に分散させたゲル剤が含まれる。

[0108] なお、本明細書において、「ゲル製剤」とは、グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、塩酸ピリドキシン、キサンタンガムおよびビタミンＥを含む、実施例２に従って作製したゲル剤をいう。また、本明細書において、「ゲルベース製剤」とは、実施例７、実施例１３または実施例１４に従って作製したゲル剤をいい、グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、塩酸ピリドキシン、キサンタンガムおよびビタミンＥを含まない点で「ゲル製剤」と異なる製剤である。本発明でいう「ゲル剤」には、「ゲル製剤」および「ゲルベース製剤」が含まれる。

[0109] 液剤は、ＣＮＰまたはＢＮＰからなる有効成分を基剤としてのアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、水などに溶解させたものであり、好ましくはＣＮＰまたはＢＮＰを生理食塩水に溶解した水溶液からなる液剤である。水溶液は、生理食塩水の他にアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール要の有機基剤を少量混合してもよい。

[0110] このとき、生物学的利用率を確保し、より有効な液状製剤を提供するために、即ちＣＮＰまたはＢＮＰを含む生物活性ペプチドを皮下注射した際の生物学的利用率を改善することを目的として、生理活性ペプチドＣＮＰまたはＢＮＰを有効成分として、酪酸、乳酸，リン酸，グリシン、クエン酸，塩酸，プロピオン酸，酪酸，安息香酸またはこれら塩からなる群の１種または２種以上を組み合わせて酸性液としたり、あるいはアルコール類および／またはN-メチルー２－ピロリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メチルパラベンからなる群の１種または２種以上を組み合わせて極性有機液体とし、ｐＨを３．０～７．０とすることも可能である。

[0111] 軟膏剤は、油脂性基剤と水溶性基剤のいずれであってもよく、いずれも公

知の方法に従って容易に得ることができる。ワセリン等の油脂性基剤は、刺激感が少なく無臭であり、皮膚の保護作用、柔軟化作用、痂皮除去作用、肉芽形成、上皮化促進作用に優れている。水溶性基剤は、マクロゴール基剤を主とする軟膏であり、水性分泌物を吸収し除去する作用が強い。

[0112] クリーム剤（乳剤性基剤）は、水中油型基剤（Ｏ／Ｗ）（バニシングクリーム）であっても、油中水型基剤（Ｗ／Ｏ）（コールドクリーム）であってもよい。水中油型基剤は、水溶性成分に比較して油溶性成分が少なく、塗布した場合クリームの白さが消失するように見える利点を有する。伸びが良く、汗ばんだ皮膚にも使用感がよく、美容的に優れている。また、皮膚への吸収性にも優れているので、慢性の肥厚性病変に良い適応となる。油中水型基剤は、油溶性成分に比較して水溶性成分が少なく、皮膚に延ばして塗布すると冷却作用があるのでコールドクリームとも呼ばれることもある。

[0113] ローション剤は、ＣＮＰまたはＢＮＰを液中に溶解または均等に分散した、液状の外用剤を意味する。軟膏やクリームの場合は髪の毛に付着するので、ローションは頭髪部等で使用する際に好適である。ローションの形態は、懸濁性ローション基剤、乳剤性ローション、溶液性ローション基剤のいずれであってもよい。

[0114] パッチ剤は、パッチにＣＮＰまたはＢＮＰを含有する成分を付着させて、パッチの気密性を利用して薬剤の吸収を促進させる。パッチを貼付することにより、掻破を防ぐことができる。

[0115] スプレー剤は、ＣＮＰまたはＢＮＰを溶液にして、ガスの圧力で噴霧するものである。広範囲に用いる際には便利である。

[0116] このように、本発明の皮膚炎治療剤組成物は、それぞれ適量のＣＮＰまたはＢＮＰと各種基剤、必要に応じて添加物を配合してなる経皮外用剤である。外用剤としての薬効を発揮するためには、皮膚面に塗布された有効成分（ＣＮＰまたはＢＮＰ）がいかに病巣部で有効濃度に達し維持できるかが重要である。したがって、症状や患者に応じて適宜剤形と基剤の選択を行えばよい。

[0117] また、添加物は、目的に応じて適宜使用することができる。添加物としては、以下のものが使用可能である。

[0118] ワセリン：軟膏剤の基剤として使用することができる。温度により粘度・稠度が変化し冬季と夏季では硬さが異なるが、最も安全な基剤の１つである。黄色ワセリンと精製度の高い白色ワセリンがあるが、いずれの使用も可能である。

[0119] プロピレングリコール：薬物の溶剤や溶解補助剤、基剤として使用することができる。

[0120] パラフィン：軟膏剤の粘稠度の調節の際に使用することができる。乳化が比較的容易である為、クリーム製造の油性剤としても使用してもよい。

[0121] ミツロウ（サラシミツロウ）：ミツバチ巣のロウを加工したもので、植物性油脂と配合して「日局」単軟膏としても使用可能である。サラシミツロウは、ミツロウを漂白し色調および臭いを改善したものである。

[0122] マクロゴール：ポリエチレングリコール類の分子量の異なるものの混合物である。薬剤の溶解性や混合性にも優れており、水分をよく吸収するので、粘膜や病巣患部の溶出液を吸着、排除する際に好適である。

[0123] ステアリルアルコール：乳剤性ローション剤に使用することができる。

[0124] イソプロパノール：溶剤または溶解補助剤等として使用できる。

[0125] ベンジルアルコール：溶解補助剤、保存剤等として使用できる。

[0126] パラオキシ安息香酸エステル類（パラベン類）：防腐剤、保存剤、安定化剤として使用できる。

[0127] ゲル化炭化水素：一般に「プラスチベース」と呼ばれ、流動パラフィンをポリエチレンでゲル状（半固形状）としたものである。

[0128] クエン酸、クエン酸ナトリウム：緩衝剤やｐＨ 調節剤として使用できる。

[0129] スクワレン：基剤として使用され、流動パラフィンよりも油性感がやや少なくべたつきが少ない。クリームと同様乳剤性ローションにも広く使用可能である。

[0130] ラノリン類：ヒツジの毛から得られた油脂で、色調と臭いに難点があるが

皮膚の柔軟性を改善するのに有用である。

[0131] グリセリン：保湿剤として、クリーム等に配合することができる。

[0132] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油：乳化剤、可溶化剤等として使用できる。

[0133] ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル：乳化剤等として使用できる。

[0134] 本発明の皮膚炎治療剤は、更に、下記のごとき保湿剤（皮膚軟化剤）、症状緩和薬等を含有してもよい。

[0135] 保湿剤（皮膚軟化剤）：保湿剤は、皮膚に水分と油分を与える。保湿剤は、入浴やシャワーの直後のように皮膚がすでにうるおっているときに使うのが最も効果的である。保湿剤に含まれる成分は、グリセリン、鉱物油、ワセリンなどである。保湿剤の形状・タイプとしてはローション剤、クリーム剤、軟膏剤、バスオイルなどがある。尿素、乳酸、グリコール酸を含有するものは、保湿効果が優れている。

[0136] 症状緩和薬：皮膚疾患は、かゆみを伴うものが多い。かゆみと軽度の痛みは、鎮静剤、具体的にはカモミール、ユーカリ、樟脳（しょうのう）、メントール、酸化亜鉛、タルク、グリセリン、カラミン等を配合することによって低減することができる。アレルギーによるかゆみを抑えるために、ジフェンヒドラミンのような抗ヒスタミン薬を含有させてもよい。

[0137] このように、本発明の皮膚炎治療剤を製造するに際しては、各種の、基剤、保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート類、ｐＨ調製剤、防腐剤、増粘剤、着色剤、香料、充填剤、賦形剤、崩壊剤、増量剤、結合剤、皮膜剤、可溶化剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、界面活性剤、抗酸化剤、分散剤、乳化剤、溶解剤、溶解補助剤等を任意に組み合わせて配合できる。また、主薬成分であるＣＮＰまたはＢＮＰの他に、各種薬剤、例えば鎮痛消炎剤、殺菌消毒剤、ビタミン類、皮膚柔軟化剤等を必要に応じて適宜配合してもよい。

[0138] 本発明の皮膚外用剤組成物を肌質改善剤として使用する場合には、スキン

ケア化粧料または医薬部外品として使用することが可能であり、具体的な使用形態としては、クリーム、泡沫剤、化粧水、パック、皮膚柔軟水、乳液、ファンデーション、メーキャップベース、エッセンス、石鹸、液体洗浄剤、入浴剤、日焼け止めクリーム、サンオイルまたはスプレー型液剤を挙げることができる。いずれも周知ないし高知の製剤化技術を適用することにより容易に製造することができる。

[0139] 次に、本皮膚炎治療剤組成物の代表的な製剤例として、液剤としての水溶液製剤およびゲル剤の製造について述べる。

[0140] 本発明において、好ましい外用剤の１つが水溶液製剤である。

このような水溶液製剤は、例えば、主剤としての０．０１ｍｇ～１０ｍｇのヒトＣＮＰ－２２（株式会社ペプチド研究所製）またはヒトＢＮＰ－３２（株式会社ペプチド研究所製）を１０ｍｌの生理食塩水に溶解することによって、それぞれＣＮＰ濃度またはＢＮＰ濃度が１～１０００μｇ／ｇの液剤を調製することができる。なお、水の比重は１であることから、この場合のＣＮＰ濃度またはＢＮＰ濃度は重量比で１～１０００μｇ／ｇである。配合割合が１μｇ／ｇ以下では効果が十分でなく、また、５００μｇ／ｇを超えて配合しなくても十分な効果がえられる。ＣＮＰまたはＢＮＰの水溶液製剤の好ましい濃度は１～５００μｇ／ｇ、より好ましくは１０～５００μｇ／ｇ、さらに好ましくは２０～２００μｇ／ｇ、特に好ましくは３０～１００μｇ／ｇである。

[0141] ゲル剤は、公知ないし周知の方法に従って、蒸留水または生理食塩水に適量のＣＮＰまたはＢＮＰを溶解して水溶液となし、さらにこれと公知ないし周知のゲル化剤を混合して撹拌することによって得ることができる。ゲル剤中の最終的なＣＮＰまたはＢＮＰの濃度が１～５００μｇ／ｇ、より好ましくは１０～５００μｇ／ｇ、さらに好ましくは２０～２００μｇ／ｇ、特に好ましくは３０～１００μｇ／ｇとなるように調製するのが好ましい。

[0142] 高分子無機成分からなるゲル化剤としては、含水のまたは吸水性のケイ酸塩、例えばケイ酸アルミニウム、例えばベントナイト、ケイ酸マグネシウム

ーアルミニウム、またはコロイドシリカを挙げることができる。高分子有機物質からなるゲル化剤としては、天然、半合成または合成のポリマーの使用が可能である。天然および半合成のポリマーとしては、例えば、セルロース等の多糖類、デンプン、トラガカント、アラビアゴム、キサンタンガム、寒天、ゼラチン、アルギン酸およびその塩、例えばアルギン酸ナトリウムおよびその誘導体、低級アルキルセルロース、例えばメチルセルロースまたはエチルセルロース、カルボキシーまたはヒドロキシー低級ーアルキルセルロース、例えばカルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。合成のゲル化剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸またはメポリタクリル酸等を挙げることができる。これらゲル化剤は、１種類であっても２種類以上のゲル化剤混合物であってもよい。

[0143] また、所望に応じ、経皮吸収助剤を添加してもよい。この経皮吸収助剤としては、例えば酢酸、酢酸ナトリウム、リモネン、メントール、サリチル酸、ヒアルロン酸、オレイン酸、Ｎ,Ｎージエチルーｍートルアミド、ステアリン酸ｎーブチル、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ポリプロピレングリコール、クロタミトン、ジエチルセバケート、Ｎーメチルピロリドン、Ｎーエチルピロリドン、ラウリルアルコールなどが挙げられる。さらに、防腐剤や酸化防止剤なども、所望に応じ添加してもよい。

[0144] 本皮膚炎治療剤組成物中のＣＮＰまたはＢＮＰの濃度は、症状、年令、剤型等を考慮して適宜選択できる。好ましいＣＮＰまたはＢＮＰの濃度は、液剤、ゲル剤、ローション剤等の外用剤に対して１～５００μｇ／ｇ、より好ましくは１０～５００μｇ／ｇ、さらに好ましくは２０～２００μｇ／ｇ、特に好ましくは３０～１００μｇ／ｇである。低年齢の患者や肌の弱い患者に対しては２０～１００μｇ／ｇの濃度のものを使用するのが好ましい。ゲル剤ないし軟膏剤における好ましいＣＮＰまたはＢＮＰの濃度は１～５００μｇ／ｇ、より好ましくは１０～５００μｇ／ｇ、さらに好ましくは２０

～２００μｇ／ｇ、特に好ましくは３０～１００μｇ／ｇである。また、液剤における好ましいＣＮＰまたはＢＮＰの濃度は１～５００μｇ／ｍｌ、より好ましくは１０～５００μｇ／ｍｌ、さらに好ましくは２０～２００μｇ／ｍｌ、特に好ましくは３０～１００μｇ／ｍｌである。なお、本発明の液剤に用いる溶液はその比重がほぼ１であることから、液剤において、μｇ／ｇの単位でＣＮＰまたはＢＮＰの濃度を表記した場合には、μｇ／ｍｌの単位でＣＮＰまたはＢＮＰの濃度を表記した場合と同じ意味を有する。

[0145] 本皮膚炎治療剤組成物の投与は、症状、年令、剤型等によって異なるが、標準的には１日１回～２回、投与期間は１日から１０日である。

実施例 1

[0146] 被験者の診断と評価。

まず、本ＣＮＰ製剤またはＢＮＰ製剤の投与に先だって被験者の診断と評価を行った。被験者の診断と評価方法は下記のとおりである。

[0147] １．被験者の診断；

被験者は、いずれも、ステロイド等の既存の外用薬を使用しても効果が認められない患者である。これら被験者の診断と処置は、本発明者が医師として実施した。

[0148] ２．症状の評価；

アトピー性皮膚炎の症状の評価は、原則的に「厚生労働省科学研究班アトピー性皮膚炎治療ガイドライン２００５」（以下、単に「ガイドライン２００５」と呼ぶ）に従って表１の通り、４段階に分類して行った。

[0149] [表1]

症　状　の　評　価	
軽　症	面積に関わらず、軽度の皮疹のみが見られる。
中等症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の１０％未満に見られる。
重　症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の１０％以上、３０％未満に見られる。
最重症	強い炎症を伴う皮疹が体表面積の３０％以上に見られる。
「軽度の皮疹」	；軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変を意味する。
「強い炎症を伴う皮疹」	；紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変を意味する。

[0150] また、各部位の皮疹の重症度は、「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」（以下、単に「皮膚科学会ガイドライン」と呼ぶ）に従って

表２の通りに判定した。

[0151] [表2]

	皮疹の重症度
軽　微	炎症症状に乏しい乾燥症状主体
軽　症	乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体
中等症	中等症までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻爬等を主体
重　症	高度の腫脹／浮腫／浸潤／ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらん、多数の掻爬痕、痒疹結節等を主体

[0152] また、各部位の皮疹の重症度は、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｔａｓｋ　Ｆｏｒｃｅ　ｏｎ　Ａｔｏｐｉｃ　Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ　が提唱して世界的に頻用されているＳＣＯＲＡＤ　（ＳＣＯＲｉｎｇ　ｏｆ　Ａｔｏｐｉｃ　Ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ）インデックスによる判定も併せて行なった。ＳＣＯＲＡＤインデックスとは、範囲%（A）、皮疹の強さ（B）、自覚症状（C）の合計点で点数化して重症度を分類するものである。今回の評価においては、紅斑、浮腫/丘疹、浸出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、乾燥の６項目の皮疹の強さ（B）について、0:なし　1.軽症　2.中等症　3.重症の４段階の評価を行った。総合指数は、塗布した部位が全身ではなく限られた部分だけであるため、SCORADによる重症度分類の所定の算定式によって総合点を算出したのではなく塗布部位の皮疹の強さの６項目のスコアを塗布前と塗布後で単純に合計したもので示した。治療の主体である外用療法の選択は個々の皮疹の重症度により決定されるので、個々の皮疹の重症度が、外用療法の選択と、治療効果の予測に最も重要な指針である。ＳＣＯＲＡＤインデックスの詳細は、例えば、Ｃ．Ｇｅｌｍｅｔｔｉ　ａｎｄ　Ｃ．　Ｃｏｌｏｎｎａ，　Ａｌｌｅｒｇｙ　５９巻，補遺７８，６１頁，２００４年に解説されている。

[0153] ３．試験方法；

一般に、個々の症例に対する外用薬の効果を確認するためには、左右塗り分け法が好適である。左右塗り分け法は、例えば、疾患部位の左側には試験すべき有効成分を含んだ外用薬を塗布し、右側には有効成分を含まない外用薬を塗布して、その治療効果を確認する方法である。本発明製剤の試験も、予備試験においては左右塗り分け法に従って行った。ただし、医療倫理に鑑み、左右塗り分け法による予備試験は最小限にとどめ、予備試験を行なわな

い場合には、塗布前と塗布後の比較により、治療効果を判定した。

実施例 2

[0154] １．ＣＮＰゲル製剤の製造；

パラオキシ安息香酸メチルエステル（商品名：メッキンスＭ、上野製薬製）０．１ｇ、 フェノキシエタノール０．２ｇ、１，２－ペンタンジオール３．０ｇ、濃グリセリン６．０ｇ、グリチルリチン酸ジカリウム０．１ｇ、アラントイン０．１ｇおよび塩酸ピリドキシン０．０５ｇを精製水７５．７２ｇに加えて溶解した。次に、この溶液に昭和電工社製のルブラジェル（精製水４．６７４ｇ、カルボキシビニルポリマー０．１２ｇ、ポリアクリル酸ナトリウム０．００６ｇ、グリセリン１．２ｇからなる混合物）６．０ｇ、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール９４０、ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ社製）０．４４ｇおよびキサンタンガム（商品名：ケルトロールＴ、、ＣＰ　ＫＥＬＣＯ社製）の1%溶液８．００ｇを加えて撹拌混合した後、さらに天然ビタミンＥを０．０４ｇ加えて均一な混合溶液とした。最後に、中和のための水酸化カリウム０．２５ｇを加えて溶液を十分に撹拌してゲル状にすることによってゲル剤を得た。

[0155] ＣＮＰゲル製剤は、主剤としての３ｍｇのヒトＣＮＰ－２２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた溶液１００μｌを４００μｌの生理食塩水で希釈し、２００μｇ／ｍｌ濃度に調製し、この溶液１．５ｍｌを上記で得た８．５ｇのゲル剤に混合し、撹拌することによって調製した。該ゲル製剤のＣＮＰ濃度は３０μｇ／ｇである。

実施例 3

[0156] ２．ＣＮＰ水溶液製剤の製造；

主剤としての３ｍｇのヒトＣＮＰ－２２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた溶液１００μｌに生理食塩水９００μｌで希釈してＣＮＰ濃度１００μｇ／ｍｌの水溶液製剤を調製した。また、同様にしてＣＮＰ濃度が、それぞれ５０μｇ/ｍｌおよび２００μｇ／ｍｌの水溶液製剤を調製した。

実施例 4

[0157] ３．被験者の診断；

本発明のＣＮＰゲル製剤およびＣＮＰ水溶液製剤の投与に先だって、被験者への問診、アレルゲンに対するScratch試験、診断を行った。表３（被験者１～５）および表５（被験者６～１０）に、それら被験者への問診、診断結果、即ち、各症例における被験者の性別、年齢、発症経緯と経過、家族歴、既 往 歴、Scratch試験結果、診断所見、「ガイドライン２００５」に基づく症状の評価を示す。

実施例 5

[0158] ４．被験者の治療効果；

本発明のＣＮＰゲル製剤およびＣＮＰ水溶液製剤の治療効果を表４（被験者１～５）および表６（被験者６～１０）に示す。表４および表６において、「掻痒感」とは、Visual analogue scale法を用いて評価した掻痒感を治療の前後で比較したものである。同様に、「非再燃期間」とは、症状が軽快した後に本発明の製剤による治療を中断しても症状が再燃しなかった期間を示す。なお、客観的に評価するために、全症例についてＣＮＰ製剤を塗布する前後の写真を記録した。そのうち、一部の症例の写真を図に示した。

[0159]

[表3]

ＣＮＰゲル製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者１	被験者２	被験者３	被験者４	被験者５（図１）
症例	症例１	症例６	症例５	症例９	症例１０
性別	女	女	男	女	男
年齢	２１歳	３９歳	２４歳	９ヶ月	３２歳
発症経緯と経過	幼少時から発症し、掻痒のある湿疹を繰り返している。	１９歳から発症。　掻痒のある湿疹を繰り返し、長年のステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にあり、全身の潮紅と落屑が認められる。	小学生頃から掻痒のある慢性再発性皮膚炎を繰り返している。全身型であり、顔面は有機溶媒の使用や寝不足によって増悪の傾向がある。	生後１０日から発症し、全身型で掻痒のある湿疹を繰り返している。常にかきむしっていて顔面は掻破痕だらけになってしまうことがある。保湿の為に馬油を使用しているとのこと。	幼少時から発症。　掻痒のある湿疹を繰り返し、全身型で湿疹続発性紅皮症状態にあり、悪寒、潮紅、鱗屑が認められる。
家族歴	母と兄； アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎	母； アトピー性皮膚炎	母； 気管支ぜんそく	父； アトピー性皮膚炎	なし
既往歴	アレルギー性鼻炎	小児ぜんそく	アレルギー性鼻炎		小児ぜんそく、アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：５＋ ﾀﾞﾆ　：５＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　；１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ 卵白　；２＋ 卵黄　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋
診断所見	睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められる。	睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められ、顔面にも高度の鱗屑、強いほてり感がある浸潤性紅斑が認められる。	中等症から重症までの紅斑、鱗屑、掻破痕が全身に認められる。	紅斑、丘疹、鱗屑、多数の掻破痕が全身に認められる。	睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められる。特に上肢には強いほてり感がある浸潤性紅斑が増悪を繰り返している。
塗布部位の症状	顔面及び頚部の皮疹は、高度の浸潤、浮腫を伴う紅斑を主体としている。	顔面の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、多数の掻破痕を主体としている。	背中の皮疹は、高度の腫脹、浮腫を伴う紅斑、鱗屑を主体としている。	両側前腕の皮疹は、紅斑、丘疹、鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	前腕の皮疹は、高度の腫脹、浸潤、紅斑、鱗屑、丘疹、びらん，多数の掻破痕を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	顔面及び頚部の紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑にはステロイド外用薬で効果が見られなかった。	ステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にある。	背中、顔面の浸潤性紅斑はステロイド外用療法で十分ではないが緩和されるがすぐに再発する	ステロイドを用いない治療を（両親が）希望している。	長年のステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にある。
症状評価	最重症	最重症	重症	最重症	最重症

[0160]

[表4]

ＣＮＰゲル製剤による治療効果

被験者	被験者１	被験者２	被験者３	被験者４	被験者５（図１）
症例	症例１	症例６	症例５	症例９	症例１０
性別	女	女	男	女	男
年齢	２１歳	３９歳	２４歳	９ヶ月	３２歳
剤型	ＣＮＰゲル製剤	ＣＮＰゲル製剤	ＣＮＰゲル製剤	ＣＮＰゲル製剤	ＣＮＰゲル製剤
用量	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	２０分おきに２回	２０分おきに２回	２０分おきに３回
投与日数	４日間	３日間	外来１日のみ	外来１日のみ	外来１日のみ
塗布部位	顔面および頚部	顔面および頚部	背部	前腕	上肢
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症	塗布前：重症；	塗布前：重症；	塗布前：中等度	塗布前：重症；
	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：中等症
SCORAD による皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：２	紅斑：３
	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：３
	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：３
	掻破痕：１	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕：３
	苔癬化：２	苔癬化：３	苔癬化：１	苔癬化：１	苔癬化：３
	乾燥：３	乾燥：３	乾燥：２	乾燥：２	乾燥：３
	総合：13/18	総合：16/18	総合：13/18	総合：11/18	総合：18/18
SCORAD による皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１
	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹：１
	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０
	掻破痕：１	掻破痕：０	掻破痕：１	掻破痕：０	掻破痕：１
	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：２
	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：２
	総合：5/18	総合：2/18	総合：5/18	総合：4/18	総合：7/18
症状改善状況の詳細な記述	３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を１日２回、左右両側の顔面及び頚部への塗布後、４日後には紅斑が著明に軽快し、さらに、鱗屑が消失し肌の肌理が細かく整って肌ざわりが柔らかくなった。	３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を１日２回、両側顔面及び頚部に塗布したその結果、著効を示し、３日後には紅斑がほぼ消失し、さらに、鱗屑が消失して肌の肌理が細かく整った。	３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を被験者の背部左側のみに２０分おきに２回塗布した結果、４５分後には左側で腫脹を伴う紅斑が著明に改善し、軽度の紅斑を主体とする軽症に改善された。	３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を右側前腕部に２０分おきに２回塗布した結果、右肘窩の落屑性紅斑、浸潤が軽快し、前腕の紅斑、丘疹、鱗屑も改善された。	３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を右側の上肢に２０分おきに塗布した結果、６０分後には、ＣＮＰゲル製剤を塗布した右側は自覚症状としてほてり感が沈静化し、右側の浸潤、鱗屑、紅斑が左側に比べ著明に改善した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　２	（乳児）	塗布前：１０ 塗布後：　３
非再燃期間	２週間	７日間	７日間	２週間以上	７日間

[0161]

[表5]

ＣＮＰ水溶液製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者６（図２）	被験者７（図３）	被験者８	被験者９	被験者１０
症例	症例２	症例７	症例８	症例３	症例４
性別	女	女	女	女	男
年齢	４１歳	２９歳	３６歳	３８歳	３２歳
発症経緯と経過	７歳から発症、掻痒のある湿疹を繰り返し、特に顔面の浸潤性紅斑は急性増悪しやすく、合併症として顔面のヘルペスウィルス感染症を繰り返している。	幼少時から発症、約半年前から増悪し四肢、顔面に高度の浸潤性紅斑がみられる。	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返し、高度の浸潤、紅斑が全身にみられ、ストロングストのステロイド外用薬を塗らないと浸出液が出る状態である。	生後２ヶ月から発症し、全身型で掻痒のある湿疹を繰り返している。	掻痒のある慢性再発性皮膚炎を繰り返し、２年前頃から全身に拡大した。
家族歴	なし		兄； アトピー性皮膚炎	なし	母； アトピー性皮膚炎
既往歴	小児ぜんそく	アレルギー性鼻炎	小児喘息	気管支喘息	アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；３＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　；２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋
診断所見	睡眠障害を伴う強い掻痒性浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められた。顔面では毛細血管拡張を伴い強いほてり感がある浸潤性紅斑が増悪を繰り返している。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が四肢、顔面に認められる。	睡眠障害を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められる。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	浸潤性紅斑、鱗屑、掻破痕が全身に認められる。
塗布部位の症状	顔面の皮疹は、高度の腫脹、浸潤、ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面及び頚部の皮疹は、高度の浸潤、浮腫を伴う紅斑を主体としている。	顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	前腕の皮疹は、高度の腫脹を伴う紅斑、鱗屑、掻破痕を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法で軽快せず。	顔面の浸潤性紅斑はステロイド外用療法で軽快しても再発しやすく増悪傾向にある。	顔面及び頚部の紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑に対しては、ステロイド外用薬の効果が見られない。	ベリーストロングのステロイド外用療法でも軽快せず。	ステロイド外用を中止すると全身の潮紅と落屑が出現し紅皮症状態になる。
症状評価	最重症	重症	最重症	最重症	重症

[0162]

[表6]

ＣＮＰ水溶液製剤による治療効果

被験者	被験者６（図２）	被験者７（図３）	被験者８	被験者９	被験者１０
症例	症例２	症例７	症例８	症例３	症例４
性別	女	女	女	女	男
年齢	４１歳	２９歳	３６歳	３８歳	３２歳
剤型	ＣＮＰ水溶液製剤	ＣＮＰ水溶液製剤	ＣＮＰ水溶液製剤	ＣＮＰ水溶液製剤	ＣＮＰ水溶液製剤
用量	１００μｇ／ｍｌ	１００μｇ／ｍｌ	１００μｇ／ｍｌ	１００μｇ／ｍｌ	１００μｇ／ｍｌ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	２０分おきに３回
投与日数	４日間	４日間	１０日間	４日間	外来１日のみ
塗布部位	顔面および頚部	顔面	顔面および頚部	顔面	なし
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症
	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：中等症	塗布後：軽微	塗布後：軽微
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３
	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：２
	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２
	掻破痕：１	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕：２
	苔癬化：３	苔癬化：２	苔癬化：３	苔癬化：２	苔癬化：２
	乾燥：３	乾燥：２	乾燥：３	乾燥：３	乾燥：２
	総合：14/18	総合：14/18	総合：15/18	総合：14/18	総合：13/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑：０	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：０
	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：１
	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：０
	掻破痕：０	掻破痕：１	掻破痕：０	掻破痕：１	掻破痕：０
	苔癬化：１	苔癬化：０	苔癬化：２	苔癬化：０	苔癬化：０
	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１
	総合：2/18	総合 4/18	総合：6/18	総合：3/18	総合：2/18
症状改善状況の詳細な記述	１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を１日２回、左右両側顔面及び頚部への塗布後、４日後には紅斑が著明に軽快し、さらに、鱗屑が消失し、肌の肌理が細かく整った。	１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布してから４日目には、顔面の浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕のすべてが著明に改善した。	１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を１日２回、両側顔面及び頚部に塗布した結果、３日後には紅斑と浸潤が軽快し、びらんも軽減された	１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布４日後には浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕すべてが著明に改善した。	１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を２０分おきに３回塗布した結果、６０分後には右側前腕部の自覚症状として掻痒感が軽快し、紅斑も著明に改善され、炎症症状と乾燥症状もほとんど消滅した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　４	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　１
非再燃期間	５日間	２週間以上	５日間	２週間	２週間

[0163]

実施例 6

[0164] 表３ないし表６にまとめたＣＮＰゲル製剤およびＣＮＰ水溶液製剤の試験例の詳細を以下に示す。

ＣＮＰゲル製剤試験例１（症例１；被験者１；表３および表４を参照）：

予備試験；

症例１の被験者の顔面および頚部には、紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑が観察された。これら紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑に対してはステロイド外用薬での効果が見られなかった。

そこで、被験者の顔面および頚部の右側のみに本発明のＣＮＰゲル製剤を塗布し、左側には有効成分としてのＣＮＰを含有しないゲルをそれぞれ１日２回塗布して症状を観察した。用いたＣＮＰゲル製剤は、実施例２で得られたＣＮＰゲル製剤（３０μｇ／ｇ）である。

予備試験結果；

塗布後１０分で、ＣＮＰゲル製剤を塗布した右側は自覚症状としてほてり感が沈静化し、さらに３０分経過後には紅斑もやや軽快しはじめた。また、ＣＮＰゲル製剤塗布による刺激症状は全くないとのことであった。

治療とその結果；

上記予備試験の所見から本発明のＣＮＰゲル製剤が本症例に有効であり、かつ副作用がないと判断し、１日２回左右両側の顔面および頚部への塗布を開始した。その結果、治療開始から４日後には紅斑が著明に軽快し、さらに、鱗屑が消失し肌の肌理が細かく整って肌ざわりが柔らかくなった。また、ＣＮＰゲル製剤を塗布する前の掻痒感を１０とした場合、塗布後は掻痒感が完全に消失して０であった。なお、掻痒感の評価はVisual analogue scale法で行った。

その後の経過を観察したところ、４日ないし５日程度ＣＮＰゲル製剤の塗布を中止した場合には、軽微な紅斑と鱗屑の再発が観察されたが、急性に悪化することはなく、数日ＣＮＰゲル製剤を塗布することによって症状は軽快し、遷延することはなかった。また、生理前増悪にも有効であり、朝、夕２回の塗布で翌朝には症状が軽快し、炎症症状に乏しくほぼ正常と言える状態までになった。

[0165] ＣＮＰゲル製剤試験例２（症例６；被験者２；表３および表４を参照）：

治療とその結果；

症例６の被験者は、全身に睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が認められるとともに、顔面にも高度の鱗屑、強いほてり感がある浸潤性紅斑が認められた。加えて、長年のステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にあり、全身の潮紅と落屑が認められた。顔面の皮疹の重症度は、高度の浸潤、紅斑、多数の掻破痕を主体とするものであった。

そこで、左右塗り分け法で、まず右側顔面のみに実施例２で得た濃度３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を塗布し、左側顔面にはゲルのみを塗布した。その結果、ＣＮＰゲル製剤を塗布した直後に右側で自覚症状としてほてり感が沈静化し、さらに紅斑も軽快し始めた。また、ＣＮＰゲル製剤塗布による刺激症状も全く認められなかった。

引き続いて、濃度３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を１日２回、両側顔面および頚部に塗布した。その結果、著効を示し、３日後には紅斑がほぼ消失し、さらに、鱗屑が消失して肌の肌理が細かく整った。

顔面の皮疹の重症度は、本ＣＮＰゲル製剤の塗布により、日本皮膚科学会ガイドラインによる分類で、重症から軽症にまで改善された。また、本ＣＮＰゲル製剤の塗布により、掻痒感はVisual analogue scale法で１０から１に改善された。

その後の経過を観察したが、本ＣＮＰゲル製剤を中止して３日目頃から軽度の紅斑が再発したが、それ以上悪化することはなかった。この場合、再び本ＣＮＰゲル製剤の塗布を開始すると、３日ないし４日目にはこれら症状は見られなくなった。

[0166] ＣＮＰゲル製剤試験例３（症例５；被験者３；表３および表４を参照）：

治療とその結果；

本試験では、背部におけるＣＮＰゲル製剤の吸収性を確認することを主な試験目的とした。

症例５の被験者は、全身に中等症から重症までの紅斑、鱗屑、掻破痕が認められ、背中の皮疹の重症度は、高度の腫脹、浮腫を伴う紅斑、鱗屑を主体

とするものであった。

そこで、左右塗り分け法で、被験者の背部左側のみに実施例２で得た濃度３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を２０分おきに２回塗布し、背部右側にはゲルのみを塗布した。その結果、４５分後には左側で腫脹を伴う紅斑が著明に改善し、軽度の紅斑を主体とする軽症に改善された。表４中の記載は、このときのＣＮＰゲル製剤による治療効果を評価したものである。

また同被験者の顔面と頚部に、左右塗り分けはせずに、上記ゲル製剤（濃度３０μｇ／ｇ）を１日２回、３日間塗布した。その結果、顔面と頚部における紅斑、鱗屑は軽度と判定されるまでに顕著に改善された。即ち、顔面と頚部の、日本皮膚科学会ガイドライン分類で、重症から軽症にまで改善された。

この試験結果から、本発明のＣＮＰゲル製剤は、上記のように顔面、頚部、前腕部のみならず、背部に対しても優れた経皮吸収性を有することが明らかになった。

[0167] ＣＮＰゲル製剤試験例４（症例９；被験者４；表３および表４を参照）：治療とその結果；

症例９の被験者は、全身型で掻痒のある湿疹を繰り返している女児であり、全身に紅斑、丘疹、鱗屑、多数の掻破痕が認められた。また、両側前腕部に紅斑、丘疹、鱗屑、多数の掻破痕が認められた。

そこで、まず、右側前腕部のみに実施例２で得た濃度３０μｇ／ｇのＣＮＰゲル製剤を塗布した。塗布は、２０分おきに２回行った。その結果、右肘窩の落屑性紅斑、浸潤が軽快し、前腕の紅斑、丘疹、鱗屑も改善された。

この症例で特筆すべきことは、この効果が、外来診察時に２回塗布しただけで、良好な状態が２週間以上にわたって持続したことである。本試験の結果、鱗屑が消え肌理が細かい柔らかい皮膚になることが、乳児においても認められた。

[0168] ＣＮＰゲル製剤試験例５（症例１０；被験者５；表３および表４を参照）：治療とその結果；

症例１０の被験者は、幼少時から発症し、掻痒のある湿疹を繰り返し、全身型で睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、鱗屑が認められ、悪寒を伴い、湿疹続発性紅皮症と診断される症例である。特に上肢では強いほてり感がある浸潤性紅斑が難治性を示していた。両側上肢の皮疹は高度の腫脹、浸潤、紅斑、びらんを主体としたものであり、多数の掻爬痕が認められた。

被験者に対して、左右塗り分け法で、右側の上肢にのみ実施例２で得た濃度３０μｇ／gのＣＮＰゲル製剤を２０分おきに塗布し、左上肢にはゲルのみ塗布した。その結果、６０分後には、ＣＮＰゲル製剤を塗布した右側は自覚症状としてほてり感が沈静化し、右側の浸潤、鱗屑、紅斑が、塗布前の右腕と比べても、ＣＮＰを添加していないゲル剤を２０分おきに３回塗布した左腕と比べても、著明に改善した。本被験者に本発明のＣＮＰゲル製剤を適用した場合の図面代用写真を図１に示した。

[0169] ＣＮＰ水溶液製剤試験例１（症例２；被験者６；表５および表６を参照）：

予備試験；

症例２の被験者は、顔面の皮疹が、高度の腫脹、浸潤、ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，多数の掻破痕を主体としていた。また、自覚症状としてほてり感があった。また、本被験者はヘルペスウィルス感染性を繰り返して発症している経緯があり、タクロリムス外用療法ができない症例である。

試験例１との場合と同様に、まず被験者の右側顔面にのみに実施例３で得られた濃度１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布し、左側には生理食塩水溶液のみ塗布した。

予備試験結果；

塗布後１０分で、ＣＮＰ水溶液製剤を塗布した右側顔面でほてり感が沈静化し、さらに３０分経過後には右側顔面の紅斑もやや軽快し始める。また、ＣＮＰ水溶液製剤塗布による刺激症状は全くないとのことであった。ほてり感と重苦しさが軽快し肌に浸透する感じがあるために、自覚症状の軽減に有

効であると考えられる。また、浸潤と紅斑の明らかな改善が確認された。

治療とその結果；

上記予備試験の所見から本発明のＣＮＰ水溶液製剤が本症例に有効であり、かつ副作用がないと判断し、１日２回、左右両側顔面および頚部への塗布を開始した。その結果、４日後には紅斑が著明に軽快し、さらに、鱗屑が消失し、肌の肌理が細かく整った。また、ＣＮＰ水溶液製剤を塗布する前の掻痒感はVisual analogue scale法で１０であったが、塗布後は著明に改善され、その値は１であった。

その後の経過を観察したところ、４日ないし５日程度の塗布中止により軽度の紅斑が再発したが、それ以上悪化することはなかった。また、塗布中止による軽度の紅斑の再発は、３日ないし４日の投与再開で再び改善された。本被験者に本発明のＣＮＰ水溶液製剤を適用した場合の図面代用写真を図２に示した。

なお、本被験者は本ＣＮＰ水溶液製剤の継続的な塗布により著しく症状が改善され、化粧することも可能となった。また、本試験により、タクロリムス外用療法ができないヘルペスウィルス感染性合併の患者にも外用できる安全性と有効性が確認できた。

用量設定試験；

本被験者を対象として用量設定試験を行った。ＣＮＰ濃度が５０μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤は、１００μｇ／ｍｌの場合に比べて傷の治りがやや遅くなり、皮膚もややカサカサしていた。ＣＮＰ濃度が２００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤は、依然として刺激はないが、効果が倍増するということはなかった。

[0170] ＣＮＰ水溶液製剤試験例２（症例７；被験者７；表５および表６を参照）：

治療とその結果；

症例７の被験者は、四肢および顔面に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められ、顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体とするものであった。

そこで、左右塗り分け法で、まず右側顔面のみに実施例３で得た濃度１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布し、左側顔面には生理食塩水溶液のみを塗布した。

その結果、２０分後には右側顔面で自覚症状としてほてり感が沈静化し、紅斑もやや軽快し始めた。本ＣＮＰ水溶液製剤塗布による刺激症状も全く認められなかった。本CNP水溶液製剤塗布を開始して４日目には、顔面の浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕のすべてが著明に改善した。本ＣＮＰ水溶液製剤の塗布により、掻痒感はVisual analogue scale法で１０から自覚的には掻痒感が全くない０に改善された。また、顔面の皮疹の重症度は、本ＣＮＰ水溶液製剤の塗布により、日本皮膚科学会ガイドラインによる分類で、重症から軽症にまで改善された。その後も経過を観察したが、本ＣＮＰ水溶液製剤の投与中止後も紅斑の再発は認められていない。本被験者に本発明のＣＮＰ水溶液製剤を適用した場合の図面代用写真を図３に示した。

[0171] ＣＮＰ水溶液製剤試験例３（症例８；被験者８；表５および表６を参照）：治療とその結果；

症例８の被験者は、全身に睡眠障害を伴う掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が認められ、また、掻痒のある湿疹の繰り返しによる高度の浸潤、紅斑が全身におよび、ストロンゲストのステロイド外用薬を塗らないと浸出液が出てくる状態であった。

そこで、ステロイド外用薬で効果が見られない顔面および頚部の紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑に対して、実施例３で得た濃度１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布することを試みた、塗布回数は、１日２回とした。

左右塗り分け法で、まず右側顔面および頚部のみにＣＮＰ水溶液製剤を２０分間隔で２回塗布し、左側には生理食塩水溶液のみ塗布した。その結果、右側では、浸潤と紅斑がやや軽快しはじめた。本ＣＮＰ水溶液製剤塗布による刺激症状も全く認められなかった。

引き続き、１日２回、両側顔面および頚部にＣＮＰ水溶液製剤を塗布した。

その結果、３日後には紅斑と浸潤が軽快し、びらんも軽減された。本ＣＮＰ水溶液製剤の塗布により、掻痒感が軽減され、掻痒感はVisual analogue scale法で１０から４に改善された。塗布を開始して３日後の皮疹の重症度は、ガイドライン２００５基準で最重症から中等症にまで改善された。その後さらに７日間ＣＮＰ水溶液製剤を１日２回継続塗布したところ、皮疹はさらに改善され、中等度の浸潤性紅斑が軽度の紅斑にまで改善された。

[0172] ＣＮＰ水溶液製剤試験例４（症例３；被験者９；表５および表６を参照）：治療とその結果；

症例３の被験者は、浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められ、顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、丘疹、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としていた。

被験者の左右両側顔面への濃度１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤を塗布した。その結果、１０分後にはパンパンに張った感じの自覚症状が改善され、さらに３０分経過後から紅斑も軽快し、触った感じも柔らかく、肌理が整ってきた。外用時の刺激症状は全くなく、びらんや掻破痕の上皮化に対する有効性も確認された。さらに、鱗屑が減り、肌理が細かくなるなどの改善所見が得られた。ＣＮＰ水溶液製剤１００μｇ／ｍｌ塗布４日後には浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕すべてが著明に改善した。塗布前の掻痒感を１０とすると自覚的には全然掻痒感がなく０であるという。

ＣＮＰ水溶液製剤塗布後における顔面の紅斑の重症度は炎症症状に乏しく、乾燥症状もほとんど見られず、「皮膚科学会ガイドライン」による皮疹の重症度分類は、重症から軽微へと顕著に改善された。

以上の所見からＣＮＰ水溶液製剤が本症例に非常に有効であると判断された。その後の経過観察においても、本製剤の投与を中止した後にも紅斑の再発は認められていない。

[0173] ＣＮＰ水溶液製剤試験例５（症例４；被験者１０；表５および表６を参照）：

治療とその結果；

本試験では、経皮吸収性が顔面より劣るとされる前腕部における本発明ＣＮＰ製剤の吸収性を確認することを主な試験目的とした。

症例４の被験者は、全身に中等度の紅斑、鱗屑、掻破痕が認められ、前腕部の皮疹の重症度は、高度の腫脹を伴う紅斑、鱗屑、掻破痕を主体とするものであった。

そこで、右側の前腕部に濃度１００μｇ／ｍｌのＣＮＰ水溶液製剤１００μｌを２０分おきに３回塗布し、左側前腕部には生理食塩水溶液のみを塗布した。その結果、６０分後にはＣＮＰ水溶液製剤を塗布した右側前腕部の自覚症状として掻痒感が軽快し、紅斑も著明に改善され、炎症症状と乾燥症状もほとんど消滅した。水溶液製剤の塗布に伴う刺激症状も全くなかった。このように、本発明のＣＮＰ水溶液製剤は、前腕部における本症例においても著効を示した。このことは、薬剤吸収率が比較的高いとされる顔面以外の部位、例えば前腕部における疾患にも有効であることを示すものである。前腕部における皮疹は、ＣＮＰ水溶液製剤投与により、日本皮膚科学会ガイドライン分類で、重症から軽微にまで改善された。また、ＣＮＰ水溶液製剤の塗布により、掻痒感はVisual analogue scale法で１０から１に改善された。

[0174] 次に、ＣＮＰゲルベース製剤について試験を行った。「ゲルベース製剤」は、グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、塩酸ピリドキシン、キサンタンガムおよびビタミンＥを含まない点で「ゲル製剤」と異なる製剤である。これらの薬効を有する可能性のある成分を排除した製剤でＣＮＰの効果を確認することにより、ＣＮＰ自体の薬効であることがより明確になる。

実施例 7

[0175] １．ＣＮＰゲルベース製剤の製造；

ゲルの調製は次のようにして行った。

パラオキシ安息香酸メチルエステル（商品名：メッキンスＭ、上野製薬製）０．１ｇ、フェノキシエタノール０．２ｇ、１、２ペンタンジオール３．０ｇを同一容器に秤量し、これを６０～７０℃で溶解して混合釜に投入した

。さらに濃グリセリン６．０ｇを投入し、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール９４０、ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ社製）０．４４ｇとキサンタンガム（商品名：ケルトロールＴ、ＣＰ　ＫＥＬＣＯ社製）０．０８ｇの混合物を加えてパドル１５ｒｐｍで撹拌し十分に分散させた。次にパドル１５ｒｐｍで撹拌しつつ精製水８３．９５ｇを徐々に投入し、釜温を７０～８０℃、パドル２０ｒｐｍ、デイスパー１，５００～２，０００ｒｐｍで撹拌溶解した。デイスパーは停止して溶解を確認し、直ちに冷却を開始し、釜温が４０℃付近にしてから、アイエスピー・ジャパン社製のルブラジェルＮＰを６．０ｇ（グリセリン２．７ｇ、カルボキシビニルポリマー０．０６ｇ、ポリアクリル酸ナトリウム０．０１８ｇ、水３．２２２ｇ）加えてパドル２０ｒｐｍで均一に混合し、更に水酸化カリウム０．２３０ｇを加えて溶液を中和し、釜温が２５℃に達した時点で、パドルの回転を停止してゲルベースを作成した。

次いで、主剤としての３ｍｇのヒトＣＮＰ－２２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた１０００μｇ／ｍｌの濃度のＣＮＰ溶液１ｍｌを上記で得られたゲルベース１９ｇに均一に撹拌混合して５０μｇ／ｇ濃度のゲルベース製剤を作成した。

同様に、上記の１０００μｇ／ｍｌの濃度のＣＮＰ溶液６００μｌを４００μｌの生理食塩水で希釈し、６００μｇ／ｍｌ濃度に調製し、この溶液１ｍｌを上記で得られたゲルベース１９ｇに均一に撹拌混合して３０μｇ／ｇ濃度のゲルベース製剤を作成した。

実施例 8

[0176] ２．被験者の診断；

本発明のＣＮＰゲルベース製剤の投与に先だって、被験者への問診、アレルゲンに対するScratch試験、診断を行った。表７（被験者１１～１５）および表９（被験者１６～２０）に、それら被験者への問診、診断結果、即ち、各症例における被験者の性別、年齢、発症経緯と経過、家族歴、既 往 歴、Scratch試験結果、診断所見、「ガイドライン２００５」に基づく症状の評価

を示す。

実施例 9

[0177] ３．被験者の治療効果；

本発明のＣＮＰゲルベース製剤の治療効果を表８（被験者１１～１５）および表１０（被験者１６～２０）に示す。表８および表１０において、「掻痒感」とは、Visual analogue scale法を用いて評価した掻痒感を治療の前後で比較したものである。同様に、「非再燃期間」とは、症状が軽快した後に本発明の製剤による治療を中断しても症状が再燃しなかった期間を示す。なお、客観的に評価するために、全症例についてＣＮＰ製剤を塗布する前後の写真を記録した。そのうち、一部の症例の写真を図に示した。

表７ないし表１０に示したとおり、アトピー性皮膚炎に対して、本発明のＣＮＰゲルベース製剤を１日２回、２日～４日間、患部に塗布するだけで、掻痒感がほとんどなくなり、皮膚科学会ガイドラインによる外見的な皮疹重症度によっても、ＳＣＯＲＡＤ法による外見的な皮疹重症度によっても、著明な改善を示した。

本発明のＣＮＰゲルベース製剤は、３０μｇ／ｇでも５０μｇ／ｇでもほぼ同等に有効であり、男女を問わず、２１歳から３９歳にわたる幅広い年齢層において、効果を示した。また、顔面、頚部、上肢のいずれの部位にも有効であった。さらに、ハウスダストとダニに対する免疫反応性を有する患者から、ハウスダスト、ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサのすべてのアレルゲンに対して免疫反応性を有する患者に渡る幅広い免疫反応性を有する患者のいずれにおいても、そのアトピー性皮膚炎を改善した。

本発明のＣＮＰゲルベース製剤は、家族性のアレルギー素因を有する患者のアトピー性皮膚炎を著明に改善した。また、本発明のＣＮＰゲルベース製剤は、幼少時に発症して再発を繰り返してきた被験者１１～被験者１８のアトピー性皮膚炎に対しても、その症状を著明に改善した。さらに、本発明のＣＮＰゲルベース製剤は、再発を繰り返してきた難治性のアトピー性皮膚炎の症状を著明に改善した。さらにまた、ステロイド外用療法でも軽快しない

アトピー性皮膚炎に対しても、本発明のＣＮＰゲルベース製剤はその症状を著明に改善したことは、驚くべきことである。加えて、本発明のＣＮＰゲルベース製剤の塗布を中止した後、少なくとも５日間、長い場合には２週間以上にわたってアトピー性皮膚炎の再燃が見られなかったことは、特筆に値する。

なお、本発明のＣＮＰゲルベース製剤は、グリチルリチン酸ジカリウム、アラントイン、塩酸ピリドキシン、キサンタンガムおよびビタミンＥを含まない点で「ゲル製剤」と異なる製剤であるので、上記のアトピー性皮膚炎に対する治療効果は、ＣＮＰ自体の薬効であることがより明確に確認された。

[0178]

[表7]

ＣＮＰゲルベース製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者１１	被験者１２	被験者１３	被験者１４	被験者１５
症例	—	—	—	—	—
性別	男	女	女	女	男
年齢	31歳	23歳	39歳	39歳	21歳
発症経緯と経過	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが、顔面の浸潤性紅斑は社会人になってから出現し再発を繰り返している。	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが、数年ぐらい前から顔面にも出現し再発を繰り返している。	幼少時に顔面から発症、２０歳ごろからは顔面を含むほぼ全身に乾燥性湿疹が拡大した。特に顔面はやけどをしたように熱く熱をもって真っ赤になり、かさかさにもなり何年も繰り返している。	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが、特に頚部の浸潤性紅斑は掻痒が強く常に包帯を巻いて保護している状態で難治性のアトピー性脱毛症も合併している。	４歳から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが最近，顔面，頚部の紅斑が難治性をしめすようになった。
家族歴	子； アトピー性皮膚炎	母； アトピー性皮膚炎	母； アトピー性皮膚炎	父； アトピー性皮膚炎	母，祖母； アトピー性皮膚炎
既往歴		アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎、気管支喘息	気管支喘息	アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：１＋
診断所見	顔面には高度の腫脹／浮腫／浸潤／苔癬化を伴う紅斑、丘疹の多発、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらんがみられる。	顔面に中等症までの紅斑、鱗屑、少数の丘疹、掻破痕が認められる。	顔面、頚部，背部に浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、睡眠障害を伴う強い掻痒がある。	苔癬化を伴う紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、びらんが顔面，頚部、四肢、躯幹にみられる。	顔面，頚部に浸潤性紅斑、紅斑、鱗屑、苔癬化が認められる。
塗布部位の症状	顔面の皮疹は高度の腫脹／浮腫／浸潤／ないし苔癬化を伴う紅斑、痂皮の付着、小水疱がみられる	顔面の皮疹は、紅斑、浮腫、丘疹、びらん、掻爬等を主体としている。	顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、鱗屑、を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着などがみられる	顔面、頚部の皮疹は、苔癬化／浸潤を伴う紅斑である。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ベリーストロングのステロイド外用療法でも軽快せず。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発し、特に顔面では難治性を示す	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。
症状評価	重症	中等症	重症	重症	重症

[0179]

[表8]

ＣＮＰゲルベース製剤による治療効果

被験者	被験者１１	被験者１２	被験者１３	被験者１４	被験者１５
症例	−	−	−	−	−
性別	男	女	女	女	男
年齢	３１歳	２３歳	３９歳	３９歳	２１歳
剤型	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤
用量	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	３日間	３日間	３日間	３日間	３日間
塗布部位	顔面	顔面	顔面	顔面および頚部	顔面および頚部
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症
	塗布後：軽症	塗布後：軽微	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：軽症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：２	紅斑：２
	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：２
	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：１
	掻破痕：１	掻破痕：２	掻破痕：１	掻破痕：２	掻破痕：１
	苔癬化：２	苔癬化：１	苔癬化：３	苔癬化：２	苔癬化：２
	乾燥：２	乾燥：２	乾燥：３	乾燥：３	乾燥：２
	総合：13/18	総合：12/18	総合:13/18	総合:13/18	総合：10/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑：１	紅斑：０	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１
	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：０
	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０
	掻破痕：０	掻破痕：１	掻破痕：０	掻破痕：１	掻破痕：０
	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０
	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１
	総合：3/18	総合：2/18	総合：2/18	総合：4/18	総合：2/18
症状改善状況の詳細な記述	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ/ｇ濃度を顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善し肌理が細かく整った。	ＣＮＰゲルベース製剤30μｇ/ｇ濃度を顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ/ｇ濃度を一日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑軽快，３日目に浸潤、掻痒とも著明に改善しほてりがなくなった	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ/ｇ濃度を顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑、掻痒とも著明に改善した。	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ/ｇ濃度を顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、３日後に紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：０	塗布前：１０ 塗布後：０	塗布前：１０ 塗布後：１	塗布前：１０ 塗布後：０	塗布前：１０ 塗布後：０
非再燃期間	２週間	２週間	２週間以上	５日間	２週間

[0180]

[表9]

ＣＮＰゲルベース製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者１６	被験者１７（図４）	被験者１８	被験者１９	被験者２０（図５）
症例	—	—	—	—	—
性別	男	女	男	女	女
年齢	２５歳	３６歳	２２歳	３１歳	３５歳
発症経緯と経過	幼少時から掻痒のある湿疹を繰り返し、この数年で精神的なストレスにより増悪し、ステロイドの外用を毎日行ったところ全身の潮紅、鱗屑、浸潤性紅斑がみられるようになった。	幼少時から発症、季節の変わり目や汗で増悪する。外用剤を色々塗布するも炎症は全く収まらず、痒くて眠れない状態が続き、腫れがひどく腕は曲げられないという。	幼少時から発症、はじめは躯幹だけであったが高校生ぐらいから急劇に増悪し、顔面を含むほぼ全身に拡大した。特にほこりっぽいところに行くと増悪するという。	小学校低学年の頃から肘窩、膝膕に汗で増悪する湿疹がありステロイド外用で一時的に軽快するも再発を繰り返す。社会人になった２００２年頃から多忙、対人関係のストレスなどで顔面にも紅斑が出現した。	２１歳から夜勤をするようになってから再発をくり返す紅斑が出現し全身に拡大した
家族歴	父； アトピー性皮膚炎	父； アレルギー性鼻炎、結膜炎	母； アトピー性皮膚炎	母； 気管支ぜんそく	兄； 気管支ぜんそく
既往歴	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎、気管支喘息	アレルギー性鼻炎、結膜炎	アレルギー性鼻炎、結膜炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：３＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：１＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋
診断所見	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある	苔癬化を伴う紅斑、浸潤性紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらんが全身にみられる	睡眠障害を伴う強い掻痒のある浸潤性紅斑、紅斑、掻破痕が顔や頸部を含むほぼ全身に認められる	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、多数の掻破痕が全身に認められる。睡眠障害を伴う強い掻痒がある。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。
塗布部位の症状	顔面、頚部の皮疹は、高度の腫脹／浸潤／ないし苔癬化を伴う紅斑である。	顔面、頚部、四肢の皮疹は浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕がみられる	顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は高度の腫脹／浮腫／浸潤／紅斑、小水疱、びらんからなる。	上肢の皮疹は高度の腫脹／浮腫／浸潤／紅斑がみられる
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用を中止すると全身の潮紅と落屑が出現し紅皮症状態になる。	ステロイド外用療法でも全く軽快せず。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用を中止すると潮紅と落屑が出現する。	ステロイド外用を中止すると潮紅と落屑が出現する。
症状評価	最重症	最重症	最重症	重症	最重症

[0181]

[表10]

ＣＮＰゲルベース製剤による治療効果

被験者	被験者１６	被験者１７（図４）	被験者１８	被験者１９	被験者２０（図５）
症例	—	—	—	—	—
性別	男	女	男	女	女
年齢	２５歳	３６歳	２２歳	３１歳	３５歳
剤型	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤	ＣＮＰゲルベース製剤
用量	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	３日間	２日間	３日間	２日間	４日間
塗布部位	顔面および頚部	顔面、頚部および上肢	顔面	顔面および頚部	上腕
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症
	塗布後：軽症	塗布後：軽症ー中等症	塗布後：軽症	塗布後：軽症	塗布後：軽微
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3
	浮腫/丘疹:3	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:3	浮腫/丘疹:3
	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:1
	掻破痕:2	掻破痕:3	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:1
	苔癬化:3	苔癬化:3	苔癬化:3	苔癬化:2	苔癬化:1
	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3
	総合：17/18	総合：17/18	総合：14/18	総合：16/18	総合：12/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:0
	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0
	浸出液/痂皮:0	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:0
	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:1	掻破痕:0	掻破痕:0
	苔癬化:1	苔癬化:1	苔癬化:1	苔癬化:0	苔癬化:0
	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:2	乾燥:1	乾燥:1
	総合：5/18	総合：7/18	総合：7/18	総合：4/18	総合：1/18
症状改善状況の詳細な記述	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ／ｇ濃度を顔面，頚部に一日２回単純塗布したところ、２、３日後にズキズキした感じがとれ、紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善した。	ＣＮＰゲルベース製剤３０μｇ／ｇ濃度を顔面，頚部、上肢に一日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善し眠れた	ＣＮＰゲルベース製剤５０μｇ／ｇ濃度を一日２回単純塗布したところ、翌日には乾燥、掻痒とも著明に改善した。２日後には紅斑軽快，３日目には鱗屑が少し残る程度に改善した。	ＣＮＰゲルベース製剤５０μｇ／ｇ濃度を顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ，２日後から紅斑が軽快し掻痒がなくなった。乾燥と紅斑がやや残る。	ＣＮＰゲルベース製剤５０μｇ／ｇ濃度を一日２回単純塗布したところ、３日後に紅斑が著しく軽快し４日目には肌理がととのった
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：２	塗布前：１０ 塗布後：２	塗布前：１０ 塗布後：３	塗布前：１０ 塗布後：０	塗布前：１０ 塗布後：０
非再燃期間	７日間	５日間	５日間	５日間	７日間

実施例 10

[0182] １．ＣＮＰ軟膏製剤の製造；

軟膏剤の調製は、主剤としての３ｍｇのヒトＣＮＰ－２２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた１０００μｇ／ｍｌの濃度のＣＮＰ溶液１ｍｌを９ｇの日本薬局方の白色ワセリンに高速撹拌で均一に混合し、撹拌することによって、１００μｇ／ｇ濃度に調整した。

同様に、上記の１０００μｇ／ｍｌの濃度のＣＮＰ溶液５００μｌを５００μｌの生理食塩水で希釈し、５００μｇ／ｍｌ濃度に調製し、この溶液１ｍｌを９ｇの日本薬局方　白色ワセリンに高速撹拌で均一に混合し、撹拌することによって、５０μｇ／ｇ濃度に調整した。

また、上記の１０００μｇ／ｍｌの濃度のＣＮＰ溶液３００μｌを７００μｌの生理食塩水で希釈し、３００μｇ／ｍｌ濃度に調製し、この溶液１ｍｌを９ｇの日本薬局方　白色ワセリンに高速撹拌で均一に混合し、撹拌することによって、３０μｇ／ｇ濃度に調整した。

実施例 11

[0183] ２．被験者の診断；

本発明のＣＮＰ軟膏製剤の投与に先だって、被験者への問診、アレルゲンに対するScratch試験、診断を行った。表１１（被験者２１～２５）、表１３（被験者２６～３０）および表１５（被験者３１～３５）に、それら被験者への問診、診断結果、即ち、各症例における被験者の性別、年齢、発症経緯と経過、家族歴、既 往 歴、Scratch試験結果、診断所見、「ガイドライン２００５」に基づく症状の評価を示す。

実施例 12

[0184] ３．被験者の治療効果；

本発明の軟膏剤の治療効果を表１２（被験者２１～２５）、表１４（被験者２６～３０）および表１６（被験者３１～３５）に示す。表１２、表１４および表１６において、「掻痒感」とは、Visual analogue scale法を用いて評価した掻痒感を治療の前後で比較したものである。同様に、「非再燃期間」とは、症状が軽快した後に本発明の製剤による治療を中断しても症状が再燃しなかった期間を示す。

表１１ないし表１６に示したとおり、アトピー性皮膚炎に対して、本発明のＣＮＰ軟膏製剤を１日２回、２日～３日間、患部に塗布するだけで、掻痒感がほとんどなくなり、皮膚科学会ガイドラインによる外見的な皮疹重症度によっても、ＳＣＯＲＡＤ法による外見的な皮疹重症度によっても、著明な

改善を示した。なお、客観的に評価するために、全症例についてＣＮＰ製剤を塗布する前後の写真を記録した。そのうち、一部の症例の写真を図に示した。

本発明のＣＮＰ軟膏製剤は、３０μｇ／ｇでも５０μｇ／ｇでも１００μｇ／ｇほぼ同等に有効であり、男女を問わず、３歳から５６歳にわたる幅広い年齢層において、効果を示した。また、顔面、頚部、背部、上肢のいずれの部位にも有効であった。さらに、ハウスダストとダニとカモガヤに対する免疫反応性を有する患者から、ハウスダスト、ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサのすべてのアレルゲンに対して免疫反応性を有する患者に渡る幅広い免疫反応性を有する患者のいずれにおいても、そのアトピー性皮膚炎を改善した。

本発明のＣＮＰ軟膏製剤は、家族性のアレルギー素因を有する患者のアトピー性皮膚炎を著明に改善した。また、本発明のＣＮＰ軟膏製剤は、幼少時に発症して再発を繰り返してきたアトピー性皮膚炎に対しても、その症状を著明に改善した。さらに、本発明のＣＮＰ軟膏製剤は、再発を繰り返してきた難治性のアトピー性皮膚炎の症状を著明に改善した。さらにまた、ステロイド外用療法でも軽快しないアトピー性皮膚炎に対しても、本発明のＣＮＰ軟膏製剤はその症状を著明に改善したことは、驚くべきことである。加えて、本発明のＣＮＰ軟膏製剤の塗布を中止した後、少なくとも５日間、長い場合には２週間以上にわたってアトピー性皮膚炎の再燃が見られなかったことは、特筆に値する。

なお、本発明のＣＮＰ軟膏製剤は、ＣＮＰ以外に薬効を示す可能性のある成分を全く含まないので、上記のアトピー性皮膚炎に対する治療効果は、ＣＮＰ自体の薬効であることがより明確に確認された。

[0185]

[表11]

ＣＮＰ軟膏製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者２１（図６）	被験者２２	被験者２３（図７）	被験者２４	被験者２５
症例	—	—	—	—	—
性別	女	男	女	女	男
年齢	２１歳	２１歳	２８歳	３３歳	３９歳
発症経緯と経過	幼少時から発症し、乾燥する季節に症状が悪化し、顔面、頚部、上肢、躯幹を中心に掻痒のある紅斑が出現しステロイド外用薬を塗るも再発を繰り返している。	生後３ヶ月から発症し主に四肢に湿疹が出ていたが、４年前に喘息がひどくなり、３年前からは試験や家族関係のストレスなどで皮膚炎が急激に拡大、増悪した	中学生時代から顔面に発症し、汗で増悪する掻痒のある湿疹が肘窩、背部などに繰り返していたが，３年まえからはステロイドを外用しても常に紅斑がでているようになった	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが社会人になったころから，特に顔面、頚部に浸潤性紅斑が出現したほか全身に拡大し、かゆくて眠れないという	17歳ごろから顔面に湿疹が出現し、冬に増悪する乾燥性皮膚炎をくりかえしている。以来ずっと皮膚科に通院し治療してきたが、長年のステロイド外用療法にも難治性を示す。
家族歴	母； アトピー性皮膚炎	妹、父； アトピー性皮膚炎 母； アレルギー性鼻炎	兄； アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎	母、弟； アトピー性皮膚炎	子； アトピー性皮膚炎
既往歴	アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎	気管支喘息	アレルギー性鼻炎、気管支喘息	アレルギー性鼻炎、結膜炎	気管支喘息、アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：１＋ ｽｷﾞ　；２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；１＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋
診断所見	浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められ、特に顔面，頚部で顕著である。	浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、浮腫がほぼ全身に見られ脱毛を伴う	睡眠障害を伴う強い掻痒がある浸潤性紅斑、紅斑、掻破痕が顔面、頚部、四肢、背部に認められる。	強い掻痒性浸潤性紅斑、紅斑が顔、額部、および躯幹に認められた。	睡眠障害を伴う強い掻痒を伴う浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められる。
塗布部位の症状	顔面、頚部の皮疹は、浸潤を伴う紅斑、鱗屑、痂皮を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、浸潤、苔癬化を伴う紅斑を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤性紅斑、鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、高度浸潤を伴う紅斑を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、浸潤、苔癬化を伴う紅斑を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する為，非ステロイド系外用剤を塗布しさらに増悪した	ステロイド外用療法では全くコントロール出来ない	顔面の紅斑、浸潤性紅斑にはステロイド外用薬で十分な効果が得られなかった。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	苔癬化病変、浸潤性紅斑にはステロイド外用薬で十分な効果が得られなかった。
症状評価	重症	最重症	重症	重症	重症

[0186]

[表12]

ＣＮＰ軟膏製剤による治療効果

被験者	被験者２１（図６）	被験者２２	被験者２３（図７）	被験者２４	被験者２５
症例	—	…	…	…	…
性別	女	男	女	女	男
年齢	２１歳	２１歳	２８歳	３３歳	３９歳
剤型	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤
用量	３０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	２日間	２日間	３日間	２日間	３日間
塗布部位	顔面および頚部	顔面および頚部	顔面および頚部	顔面および頚部	顔面および頚部
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:2
	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:1
	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:1
	掻破痕:2	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:1	掻破痕:1
	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:2
	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:2	乾燥:3
	総合：15/18	総合：12/18	総合：15/18	総合：12/18	総合：10/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:1
	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0
	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:0	浸出液/痂皮:0
	掻破痕:1	掻破痕:1	掻破痕:0	掻破痕:0	掻破痕:0
	苔癬化:1	苔癬化:1	苔癬化:1	苔癬化:1	苔癬化:1
	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1
	総合：6/18	総合：5/18	総合：5/18	総合：4/18	総合：3/18
症状改善状況の詳細な記述	顔面に一日２回ＣＮＰ３０μｇ／ｇ含有軟膏製剤を単純塗布したところ、２日後に紅斑、浸潤、鱗屑、掻痒とも著明に改善した。	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善した。	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、掻破痕、浸潤、掻痒とも著明に改善した。	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、２日後に紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善した。	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　０
非再燃期間	５日間	７日間	７日間	１０日間	２週間

[0187]

[表13]

ＣＮＰ軟膏製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者２６	被験者２７（図１０）	被験者２８（図１１）	被験者２９（図８）	被験者３０（図９）
症例	…	…	…	…	…
性別	女	女	女	男	男
年齢	３２歳	３歳	２２歳	４４歳	３６歳
発症経緯と経過	２０歳から顔面に紅斑が出現しはじめ、背部、四肢には汗で増悪する紅斑、丘疹が出現し再発を繰り返している。	生後２ヶ月から発症し、全身に紅斑が認められる。殊に顔面は常にかきむしっていて掻破痕だらけになってしまうことがある。	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたがステロイドの外用を毎日行ったところ全身の潮紅、鱗屑、浸潤性紅斑がみられるようになった。難治性脱毛症を合併している。	１０年前から職責が重くなりストレスで掻痒のある慢性再発性皮膚炎を繰り返すようになった	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが、１０年前からステロイドの外用を毎日行ったところ全身の潮紅、鱗屑、浸潤性紅斑がみられるようになった。
家族歴	兄； アトピー性皮膚炎	父； アトピー性皮膚炎 兄； アトピー性皮膚炎	母； アレルギー性鼻炎	子； アトピー性皮膚炎	
既往歴	アレルギー性鼻炎、結膜炎		アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ 卵白　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：3＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：１＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：１＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：１＋
診断所見	顔、頚部は浸潤性紅斑、腫脹からなり、四肢および躯幹に紅斑，鱗屑，痂皮の付着、多数の掻破痕が認められた。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、痂皮の付着、多数の掻破痕が躯幹に認められる。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。
塗布部位の症状	顔面、頚部の皮疹は、腫脹を伴う紅斑を主体としている。	顔面の皮疹は浸潤／高度の鱗屑、痂皮の付着、びらん、多数の掻爬痕からなる	顔面、頚部の皮疹は、腫脹を伴う浸潤性紅斑を主体としている。	背部の皮疹は浸潤／苔癬化を伴う紅斑、鱗屑、痂皮の付着を伴い局面を形成	顔面、上肢の皮疹は、高度の腫脹、浸潤を伴う紅斑、を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用を中止すると全身の潮紅と落屑が出現し紅皮症状態になる。	ベリーストロングのステロイド外用療法でも軽快せず。	ベリーストロングのステロイド外用療法ではすぐに再発する	ステロイド外用療法でも軽快せず。
症状評価	重症	最重症	最重症	重症	最重症

[0188]

[表14]

ＣＮＰ軟膏製剤による治療効果

被験者	被験者２６	被験者２７（図１０）	被験者２８（図１１）	被験者２９（図８）	被験者３０（図９）
症例	－	－	－	－	－
性別	女	女	女	男	男
年齢	３２歳	３歳	２２歳	４４歳	３６歳
剤型	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤
用量	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	２日間	３日間	３日間	３日間	２日間
塗布部位	顔面および頚部	顔面	顔面、頚部、頭部	頚部および背部	顔面および上肢
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽微	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3
	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:3	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:3
	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3
	掻破痕:1	掻破痕:3	掻破痕:2	掻破痕:2	掻破痕:3
	苔癬化:1	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:3	苔癬化:3
	乾燥:2	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:3
	総合：10/18	総合：16/18	総合：16/18	総合：16/18	総合：18/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑:1	紅斑:1	紅斑:0	紅斑:1	紅斑:1
	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0
	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1
	掻破痕:0	掻破痕:1	掻破痕:0	掻破痕:1	掻破痕:1
	苔癬化:0	苔癬化:1	苔癬化:0	苔癬化:1	苔癬化:1
	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1
	総合：4/18	総合：6/18	総合：2/18	総合：6/18	総合：5/18
症状改善状況の詳細な記述	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、２日後に紅斑、腫脹、掻痒とも改善した。	顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した。	顔面、頚部、頭部に一日２回単純塗布したところ、７日後には紅斑、浸潤、掻痒とも改善し、脱毛部に顕著な発毛が認められた。	頚部　背部に一日２回単純塗布したところ、３日後には苔癬化、紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した。	顔面、上肢に一日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑、掻破痕、浸潤、掻痒とも著明に改善した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　２	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　１
非再燃期間	５日間	２週間	２週間	２週間以上	５日間

[0189]

[表15]

ＣＮＰ軟膏製剤の塗布前に行った診断結果

被験者	被験者３１	被験者３２	被験者３３	被験者３４	被験者３５
症例	−	−	−	−	−
性別	女	女	女	男	男
年齢	３８歳	２４歳	５６歳	３６歳	２５歳
発症経緯と経過	幼少時から発症し、７年前出産を契機に症状が悪化、顔面、上肢、躯幹を中心に掻痒のある紅斑が出現しステロイド外用薬を塗るも再発を繰り返している。	幼稚園の頃から掻痒のある慢性再発性皮膚炎を繰り返し、強いステロイド軟膏を外用し湿疹続発性紅皮症状態で、白内障の手術をした他、網膜剥離も６回，眼圧を下げる点眼をしている。	数年前から顔面に火照りを伴う潮紅、紅斑、鱗屑が出現し再発を繰り返している。	幼少時から発症、掻痒のある湿疹を繰り返してきたが、４年前からステロイドの外用を毎日行ったところ全身の潮紅、鱗屑、浸潤性紅斑がみられるようになった。	生後２ヶ月でアトピー性皮膚炎と診断され、以来ずっと皮膚科に通院し治療してきたが、２年前から増悪し、長年のステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にある。
家族歴	子； アトピー性皮膚炎	父、母；アレルギー性鼻炎， 妹；アトピー性皮膚炎		兄； アトピー性皮膚炎、気管支喘息	母； アトピー性皮膚炎
既往歴	アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	小児喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；３＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；１＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ：３＋ ｽｷﾞ；１＋ ｶﾓｶﾞﾔ；３＋ ﾌﾞﾀｸｻ；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋
診断所見	睡眠障害を伴う掻痒のある浸潤性紅斑、紅斑がほぼ全身に認められる。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が四肢、顔面に認められる。	浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	睡眠障害を伴う強い掻痒、浸潤性紅斑、苔癬化病変、紅斑が全身に認められ、顔面にも高度の鱗屑、浸潤性紅斑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められる。
塗布部位の症状	顔面の皮疹は、高度の浸潤、浮腫を伴う紅斑を主体としている。	顔面の皮疹は高度の腫脹／浮腫／浸潤／ないし苔癬化を伴う紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、小水疱、びらん、多数の掻爬痕が見られる。	顔面の皮疹は、紅斑、びらん，痂皮、掻破痕を主体としている。	顔面の皮疹は、苔癬化を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、浸出液、痂皮、多数の掻破痕を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	顔面及び上肢、躯幹の紅斑、浸潤性紅斑、鱗屑に対し、ステロイド外用薬の効果は十分でなく難治性を示す。	ステロイド外用を中止すると全身の潮紅と落屑が出現し紅皮症状態になる。	顔面の浸潤性紅斑はステロイド外用療法で一時的に軽快してもすぐ再発し症状は増悪傾向にある。	ベリーストロングのステロイド外用療法でも軽快せず。	ステロイド外用療法によると思われる湿疹続発性紅皮症状態にある。
症状評価	重症	最重症	中等症	最重症	最重症

[0190]

[表16]

ＣＮＰ軟膏製剤による治療効果

被験者	被験者３１	被験者３２	被験者３３	被験者３４	被験者３５
症例	…	…	…	…	…
性別	女	女	女	男	男
年齢	３８歳	２４歳	５６歳	３６歳	２５歳
剤型	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤	ＣＮＰ軟膏製剤
用量	100μg/g	100μg/g	100μg/g	100μg/g	100μg/g
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	３日間	３日間	３日間	３日間	３日間
塗布部位	顔面	顔面	顔面	顔面および頚部	顔面
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：中等症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症	塗布前：重症
	塗布後：軽微	塗布後：中等症	塗布後：軽微	塗布後：軽症	塗布後：軽症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑:2	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:2	紅斑:2
	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:2
	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:3
	掻破痕:1	掻破痕:3	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:3
	苔癬化:1	苔癬化:3	苔癬化:1	苔癬化:3	苔癬化:2
	乾燥:1	乾燥:3	乾燥:1	乾燥:3	乾燥:2
	総合：8/18	総合：17/18	総合：11/18	総合：13/18	総合：14/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑:0	紅斑:1	紅斑:0	紅斑:1	紅斑:1
	浮腫/丘疹:0	浮腫/丘疹:1	浮腫/丘疹:0	浮腫/丘疹:0	浮腫/丘疹:1
	浸出液/痂皮:0	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:0	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:1
	掻破痕:1	掻破痕:1	掻破痕:0	掻破痕:0	掻破痕:1
	苔癬化:0	苔癬化:2	苔癬化:0	苔癬化:1	苔癬化:1
	乾燥:0	乾燥:2	乾燥:1	乾燥:1	乾燥:1
	総合：1/18	総合：8/18	総合：1/18	総合：4/18	総合：6/18
症状改善状況の詳細な記述	顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤とも著明に改善し、この２０年で一番良くなったとのこと。	顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した。	顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、痂皮，掻痒、火照りとも著明に改善した。	顔面、頚部に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した	顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、鱗屑，掻痒とも著明に改善した。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　２	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　１
非再燃期間	10日間	７日間	２週間	２週間以上	５日間

[0191] ＣＮＰゲル剤、ＣＮＰ水溶液製剤、ＣＮＰゲルベース製剤、およびＣＮＰ軟膏製剤による治療結果の総括：

上記の症例試験から以下のことが明らかとなった。

ＣＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、高度の腫脹／浮腫／浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹，鱗屑を著明に改善し、あるいは、乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする軽症ないし炎症症状に乏しく乾燥症状主体の軽微な皮疹に改善することができた。特に、ＣＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、治療に苦慮し、社会生活にも支障をきたす成人顔面の潮紅、浸潤、鱗屑ないし苔癬、ほてりを全く刺激症状ない

状態に、劇的に改善することができた。その他、上肢、背部など他部位においても顕著に改善がみられ、また成人に限らず幼児においても同様の効果が認められた。これらのＣＮＰを含有する皮膚外用組成物は、ＣＮＰゲル剤、ＣＮＰ水溶液製剤、ＣＮＰゲルベース製剤、ＣＮＰ軟膏製剤のいずれであっても、ほぼ同等の治療効果を示した。

ＣＮＰを含有する皮膚外用組成物のこれらの効果の発現は、塗布後１０分程度で自覚的にほてりが鎮まり、３０分経過後くらいから他覚的に紅斑、浸潤の軽快が認められた。さらに、３日ないし４日塗布を継続すると、紅斑、浸潤が明らかに軽快し、きめのととのったほぼ正常に近い皮膚になった。これは重症のアトピー性皮膚炎にとって大いなる福音であろう。

[0192] また、ＣＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、血管拡張と炎症性紅斑が改善されていることがダーモスコピーによる皮膚真皮上層の所見から確認された。さらに、ＣＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、皮膚表面のきめが細かく整い、鱗屑が減り、肌触りが柔らかくなることが確認された。この所見はダーモスコピーによる皮膚真皮上層の所見からも確認された。皮膚表面のきめが細かく整い、鱗屑が減り、肌触りが柔らかくなることは、乾燥およびバリアー機能の低下を補完し、炎症の再燃を予防する上で重要である。このような効果は、乾癬でも認められ、鱗屑が消え、浸潤が軽快したことが確認された。ＣＮＰ塗布による局所刺激症状並びに全身の副作用は全く認められなかった。酒さにおいてもＣＮＰ塗布により毛細血管拡張と紅斑の改善がみられた。

これら治療効果は、塗布中止後も５日から２週間程度良好な皮膚症状が持続した。また、その後、仮に紅斑が再発しても、塗布前のように悪化することはなく、軽度であり、安定した状態が継続できることが確認された。このことは、従来の治療法であるステロイドの外用では全く得られなかったことであり、特筆に値する。また、再発した場合でも、皮疹に再度塗布することによって、初回よりも少ない塗布回数で再び軽症ないし軽微な皮疹に導くことが可能であることが確認された。

そもそも、アトピー性皮膚炎の治療の目標は、患者を次のような状態に到達させることにある。

（１）症状がないこと。あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としないこと。

（２）軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化する可能性が低く、仮に悪化しても遷延することはないこと。

上記の症例試験から、本発明のＣＮＰを含有する皮膚外用組成物は、患者をこのような状態に到達させうることが明確に確認された。

次に、ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物について試験を行った。

実施例 13

[0193] １．ＢＮＰゲルベース製剤の製造；

ＢＮＰゲルベース製剤の調製は次のようにして行った。

パラオキシ安息香酸メチルエステル（商品名：メッキンスＭ、上野製薬製）０．１ｇ、フェノキシエタノール０．２ｇ、１、２ペンタンジオール３．０ｇを同一容器に秤量し、これを６０～７０℃で溶解して混合釜に投入した。さらに濃グリセリン６．０ｇを投入し、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール９４０、ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ社製）０．４４ｇとキサンタンガム（商品名：ケルトロールＴ、大ＣＰ　ＫＥＬＣＯ社製）０．０８ｇの混合物を加えてパドル１５ｒｐｍで撹拌し十分に分散させた。次にパドル１５ｒｐｍで撹拌しつつ精製水８３．９５ｇを徐々に投入し、釜温を７０～８０℃、パドル２０ｒｐｍ、デイスパー１，５００～２，０００ｒｐｍで撹拌溶解した。デイスパーは停止して溶解を確認し、直ちに冷却を開始し、釜温が４０℃付近にしてから、アイエスピー・ジャパン社製のルブラジェルＮＰ６．０ｇ（グリセリン２．７ｇ、カルボキシビニルポリマー０．０６ｇ、ポリアクリル酸ナトリウム０．０１８ｇ、水３．２２２ｇ）を加えてパドル２０ｒｐｍで均一に混合し、更に水酸化カリウム０．２３０ｇを加えて溶液を中和し、釜温が２５℃に達した時点で、パドルの回転を停止してゲルベースを作製した。

次いで、主剤としての３ｍｇのヒトＢＮＰ－３２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた１０００μｇ／ｍｌの濃度のＢＮＰ溶液１ｍｌを上記で得られたゲルベース１９ｇに均一に撹拌混合して５０μｇ／ｇ濃度のゲルベース製剤を作成した。

同様に、上記の１０００μｇ／ｍｌの濃度のＢＮＰ溶液６００μｌを４００μｌの生理食塩水で希釈し、６００μｇ／ｍｌ濃度に調製し、この溶液１ｍｌを上記で得られたゲルベース１９ｇに均一に撹拌混合して３０μｇ／ｇ濃度のゲルベース製剤を作成した。

実施例 14

[0194] ２．ＢＮＰ水溶液製剤の製造；

主剤としての３ｍｇのヒトＢＮＰ－３２（株式会社ペプチド研究所製）を３ｍｌの生理食塩水に溶解して得られた溶液１．０ｍｌに生理食塩水１９ｍｌで希釈してＢＮＰ濃度５０μｇ／ｍｌの水溶液製剤を調製した。

実施例 15

[0195] ３．被験者の診断；

被験者の診断、症状の評価、外用療法の選択、試験方法および皮膚の観察は実施例１の方法と同様に行った。

また、実施例１の方法と同様に　本発明のＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤の投与に先だって、被験者への問診、アレルゲンに対するScratch試験、診断を行った。表１７（被験者３６～４０）および表１９（被験者４１～４５）に、それら被験者への問診、診断結果、即ち、各症例における被験者の性別、年齢、発症経緯と経過、家族歴、既 往 歴、Scratch試験結果、診断所見、「ガイドライン２００５」に基づく症状の評価を示す。

実施例 16

[0196] ４．被験者の治療効果；

本発明のＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤の治療効果を表１８（被験者被験者３６～４０）および表２０（被験者４１～４５）に示す。表１８および表２０において、「掻痒感」とは、Visual analogue scale法を

用いて評価した掻痒感を治療の前後で比較したものである。同様に、「非再燃期間」とは、症状が軽快した後に本発明の製剤による治療を中断しても症状が再燃しなかった期間を示す。なお、客観的に評価するために、全症例についてＢＮＰ製剤を塗布する前後の写真を記録した。そのうち、一部の症例の写真を図に示した。

[0197] [表17]

ＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤の塗布前に行った診断の結果

被験者	被験者３６	被験者３７	被験者３８	被験者３９	被験者４０（図１４）
症例	症例７	症例６	症例２	症例３	症例５
性別	女	女	男	男	女
年齢	３２歳	２２歳	３１歳	２１歳	３６歳
発症経緯と経過	２０歳位までは気管支ぜんそくがひどかったが，２０歳からは、主に、顔面の紅斑に悩まされている。	生後間もなくから発症し、ステロイド外用を続けてきたが，中学生になってから症状が悪化。止めるとステロイドのリバウンドで直ぐに再発し益々重症化している。	幼少時からアトピー性皮膚炎がみられ、近年になって特に顔面に浸潤性紅斑が出現し難治性をしめす。	幼少時から発症し，３年前大学入学後増悪し顔にも湿疹が出るようになった。	幼少時から発症し市販のステロイド軟膏を外用してきたが全くおさまらず痒くて眠れない。
家族歴	兄； アトピー性皮膚炎	叔父； アレルギー性鼻炎	母； アレルギー性鼻炎	父； 気管支喘息	父； アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎
既往歴	アレルギー性鼻炎，結膜炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	気管支喘息	アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；２＋
診断所見	浸潤性紅斑、浮腫、紅斑、が顔、頚部に、四肢には、丘疹，紅斑が播種している。	浮腫、浸潤性紅斑、紅斑、鱗屑、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある	浸潤性紅斑、紅斑、鱗屑が顔、頚部、および躯幹に認められた。	浸潤性紅斑、紅斑、多数の丘疹痂皮の付着、掻破痕が顔面、四肢、背部に認められる。	浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が顔面、頚部、四肢躯幹にみられる。
塗布部位の症状	顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、腫脹を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、高度の浮腫、浸潤、紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、鱗屑を主体としている。	顔面の皮疹は、浸潤性紅斑、多数の丘疹、掻破痕を主体としている。	顔面、頚部の皮疹は、浮腫を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用療法でも症状を改善できない	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用療法では症状は軽快せず。
症状評価	重症	最重症	重症	重症	最重症

[0198] [表18]

ＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤による治療効果

被験者	被験者３６	被験者３７	被験者３８	被験者３９	被験者４０（図１４）
症例	症例７	症例６	症例２	症例３	症例５
性別	女	女	男	男	女
年齢	３２歳	２２歳	３１歳	２１歳	３６歳
剤型	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰゲルベース製剤
用量	３０μｇ／ｇ	３０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	３日間	５日間	３日間	３日間	２日間
塗布部位	顔面	顔面および頚部	顔面	顔面	顔面および頚部
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症 塗布後：軽微	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽微	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑：３	紅斑:３
	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：３	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹:３
	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮:１
	掻破痕：１	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕：２	掻破痕:２
	苔癬化：１	苔癬化：２	苔癬化：１	苔癬化：１	苔癬化:２
	乾燥：２	乾燥：３	乾燥：２	乾燥：２	乾燥:３
	総合：11/18	総合：15/18	総合：12/18	総合：12/18	総合：14/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１	紅斑：１	紅斑:１
	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：１	浮腫/丘疹:１
	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：０
	掻破痕：０	掻破痕：０	掻破痕：０	掻破痕：０	掻破痕：０
	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：０
	乾燥：０	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：１
	総合：１/18	総合：４/18	総合：２/18	総合：4/18	総合：3/18
症状改善状況の詳細な記述	３０μg/ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を単純塗布したところ、２、３日で紅斑、浮腫、乾燥、掻痒とも著明に改善した。	３０μg/ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面、頚部に１日２回単純塗布したところ、５日後には浮腫、紅斑、掻破痕、浸潤、鱗屑，火照り感、掻痒とも著明に改善した。	５０μg/ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面に１日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、火照り、掻痒とも著明に改善した。炎症症状に乏しい乾燥症状を主体としている。	５０μg/ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善された。	５０μg/ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、１日でびらんが改善し、２日後には紅斑、浸潤，掻破痕、掻痒とも著明に改善された。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　２	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　３	塗布前：１０ 塗布後：　１
非再燃期間	１０日間	５日間	２週間	２週間	７日間

[0199]

[表19]

ＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤の塗布前に行った診断の結果

被験者	被験者４１（図１２）	被験者４２（図１３）	被験者４３（図１５）	被験者４４	被験者４５
症例	症例１	症例４	症例８	症例９	症例１０
性別	女	男	男	男	女
年齢	１１歳	２３歳	２１歳	２８歳	４８歳
発症経緯と経過	幼少時から発症し乾燥や、季節の変わり目に増悪する湿疹を繰り返していたが，最近になって紅皮症に発展した。	３歳の頃から発症し、昨年転勤後、増悪した。特に顔面の紅斑は難治性をしめす	昨年、秋ごろから増悪し、顔面を含む、体中に湿疹が出て、痒くて眠れないという。	小学生の頃から発症し、近年は主に顔面に難治性、再発性の紅斑が目立つようになった。	生後３ヶ月から発症し，季節の変わり目に増悪する。最近になって多忙で皮疹が増悪し、紅皮症状態にある。
家族歴	母； アトピー性皮膚炎		母； アレルギー性鼻炎	母； 気管支喘息	兄； アトピー性皮膚炎
既往歴	アレルギー性鼻炎	気管支喘息		アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　；２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　；２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋ ﾌﾞﾀｸｻ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：１＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋
診断所見	浮腫、浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕が全身に認められる。湿疹続発性紅皮症状態にある。	浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、痂皮の付着が四肢、躯感、頚部、顔面に認められる。	体に苔癬化を伴う浸潤性紅斑、紅斑、多数の丘疹、掻破痕がみられ、顔面にも浸潤性紅斑，紅斑、多数の丘疹が認められる。	浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、多数の掻破痕が四肢、躯感、頚部、顔面に認められる。	悪寒を伴う潮紅、浮腫、浸潤性紅斑がほぼ全身に認められる。
塗布部位の症状	頚部の皮疹は、高度の浮腫、浸潤、紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としている。	上肢の皮疹は浸潤性紅斑、紅斑、丘疹、鱗屑、痂皮からなる	顔面の皮疹は、浸潤性紅斑、多数の丘疹、鱗屑、掻破痕を主体としている。	顔面の皮疹は浸潤、紅斑、高度の鱗屑、痂皮からなる	顔面、頚部、四肢の皮疹は、高度の腫脹、潮紅、浮腫からなる。
ステロイド外用薬による効果	ステロイド外用療法でも症状を改善できない	ステロイド外用でも症状をおさえられない。	ステロイド外用療法では外用中止ですぐに再発する。	ステロイド外用ではすぐに再発する。	長年のステロイドの外用及び過剰塗布による副作用で紅皮症状態にある。
症状評価	最重症	最重症	最重症	重症	最重症

[0200]

[表20]

ＢＮＰゲルベース製剤またはＢＮＰ水溶液製剤による治療効果

被験者	被験者４１（図１２）	被験者４２（図１３）	被験者４３（図１５）	被験者４４	被験者４５
症例	症例１	症例４	症例８	症例９	症例１０
性別	女	男	男	男	女
年齢	１１歳	２３歳	２１歳	２８歳	４８歳
剤型	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰゲルベース製剤	ＢＮＰ水溶液製剤	ＢＮＰ水溶液製剤	ＢＮＰ水溶液製剤
用量	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｍｌ	５０μｇ／ｍｌ	５０μｇ／ｍｌ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	５日間	５日間	５日間	１日間	３日間
塗布部位	頚部	上肢	顔面	顔面および頚部	顔面および頚部
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽症	塗布前：重症 塗布後：軽微	塗布前：重症 塗布後：中等症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑：3	紅斑：2	紅斑：３	紅斑：3	紅斑：3
	浮腫/丘疹：3	浮腫/丘疹：2	浮腫/丘疹：２	浮腫/丘疹：2	浮腫/丘疹：3
	浸出液/痂皮：3	浸出液/痂皮：2	浸出液/痂皮：２	浸出液/痂皮：3	浸出液/痂皮：3
	掻破痕：3	掻破痕：2	掻破痕：１	掻破痕：2	掻破痕：2
	苔癬化：3	苔癬化：2	苔癬化：２	苔癬化：2	苔癬化：3
	乾燥：2	乾燥：3	乾燥：２	乾燥：2	乾燥：3
	総合：17/18	総合：13/18	総合：12/18	総合：14/18	総合：17/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑：1	紅斑：1	紅斑：１	紅斑：1	紅斑：2
	浮腫/丘疹：1	浮腫/丘疹：0	浮腫/丘疹：０	浮腫/丘疹：0	浮腫/丘疹：1
	浸出液/痂皮：1	浸出液/痂皮：1	浸出液/痂皮：１	浸出液/痂皮：0	浸出液/痂皮：2
	掻破痕：1	掻破痕：0	掻破痕：０	掻破痕：０	掻破痕：1
	苔癬化：1	苔癬化：0	苔癬化：０	苔癬化：０	苔癬化：1
	乾燥：1	乾燥：1	乾燥：１	乾燥：１	乾燥：2
	総合：6/18	総合：3/18	総合：３/18	総合：２/18	総合：９/18
症状改善状況の詳細な記述	５０μg/g濃度のＢＮＰゲルベース製剤を頚部に１日２回単純塗布したところ、５日後には浮腫、紅斑、掻破痕，浸潤、鱗屑、火照り感、掻痒とも著明に改善した。乾燥および軽度の紅斑、鱗屑を主体としている。	５０μg/g濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、３日後には肌が若干乾燥していたが、紅斑、浸潤及び掻痒が著明に改善された。	５０μg/ｍｌ濃度のＢＮＰの生理食塩水溶液を１日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑、浸潤、鱗屑、掻痒とも著明に改善した。	５０μg/ｍｌ濃度のＢＮＰの生理食塩水溶液を１日２回単純塗布したところ、翌日には紅斑、掻痒、乾燥とも著明に改善した。	５０μg/ｍｌ濃度のＢＮＰの生理食塩水溶液を１日２回単純塗布したところ、１日で腫脹、紅斑、掻痒感、突っ張り感がかなり改善して楽になり、３日後には浸潤性紅斑、腫脹、掻破痕、掻痒とも著明に改善したが、まだ鱗屑、乾燥はのこっている。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：　２	塗布前：１０ 塗布後：　１	塗布前：１０ 塗布後：　３	塗布前：１０ 塗布後：　０	塗布前：１０ 塗布後：　１
非再燃期間	５日間	２週間	１０日間	７日間	５日間

[0201]

実施例 17

[0202] 表１７ないし表２０にまとめたＢＮＰゲルベース製剤およびＢＮＰ水溶液製剤の試験例の詳細を以下に示す。参考のため、最重症患者の塗布前後の写

真として、症例１（被験者４１）の写真を図１２に、症例４（被験者４２）の写真を図１３に、症例５（被験者４０）の写真を図１４にそれぞれ示した。

[0203] ＢＮＰ試験例１（症例１；被験者４１）：

症例１の被験者は、浮腫、浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕が全身に認められ、湿疹続発性紅皮症状態にあると認められた。また、頚部の皮疹は、高度の浮腫、浸潤、紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であった。この被験者は、ステロイド外用剤を使用しても症状を改善することはできなかった。

治療とその結果；

症例１の被験者に対して、実施例１３で得た５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を頚部に１日２回単純塗布したところ、５日後には浮腫、紅斑、掻破痕、浸潤、鱗屑，火照り感、掻痒とも著明に改善した。掻痒感は、塗布前１０に比し、２まで改善された。塗布前と塗布５日後の図面代用写真を図１２に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。

[0204] ＢＮＰ試験例２（症例２；被験者３８）：

症例２の被験者は、顔、頚部および躯幹に浸潤性紅斑、紅斑および鱗屑が認められ、顔面および頚部の皮疹は高度の浸潤、紅斑、鱗屑を主体としていた。また、顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、鱗屑を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は重症であった。この被験者にステロイド外用療法を試みたが、外用中止後、すぐに再発してしまった。

治療とその結果；

症例２の被験者に対して、実施例１３で得た５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面に１日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、火照り、掻痒とも著明に改善した。掻痒感は、塗布前１０に比し、０まで

改善された。

[0205] ＢＮＰ試験例３（症例３；被験者３９）：

症例３の被験者は、顔面、四肢および背部に浸潤性紅斑、紅斑、多数の丘疹痂皮の付着および掻破痕が認められ、顔面の皮疹は、浸潤性紅斑、多数の丘疹および掻破痕を主体としていた。また、顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、鱗屑を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は重症であった。この被験者にステロイド外用療法を試みたが、外用中止後、すぐに再発してしまった。

治療とその結果；

症例３の被験者に対して、実施例１３で得た５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面に一日２回単純塗布したところ、３日後には紅斑、浸潤、掻痒とも著明に改善された。掻痒感は、塗布前１０に比し３日間の塗布で３まで改善した。

[0206] ＢＮＰ試験例４（症例４；被験者４２）：

症例４の被験者は、四肢、躯幹、頚部および顔面に浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、痂皮の付着が認められ、上肢の皮疹は、浸潤性紅斑、紅斑、丘疹、高度の鱗屑、痂皮からなっていた。また、上肢の皮疹は浸潤、紅斑、浮腫、高度の鱗屑、痂皮からなっており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であり、ステロイド外用剤でも症状を改善することはできなかった。

治療とその結果；

症例４の被験者の上肢に実施例１３で得た５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、３日後には軽度の紅斑は残存していたが、浸潤、丘疹，鱗屑、痂皮および掻痒が著明に改善された。掻痒感は、塗布前１０に比し３日間の塗布で１まで改善した。塗布前と塗布５日後の図面代用写真を図１３に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。

[0207] ＢＮＰ試験例５（症例５；被験者４０）：

症例５の被験者は、顔面、頚部および四肢躯幹に、浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が認められ、顔面および頚部の皮疹は、浮腫を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としていた。また、顔面、頚部の皮疹は、浮腫を伴う紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であり、ステロイド外用剤でも症状を改善することはできなかった。

治療とその結果；

症例５の被験者の顔面、頚部に実施例１３で得た５０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、１日でびらんが改善し、２日後には紅斑、浸潤，掻破痕、掻痒とも著明に改善された。掻痒感は、塗布前１０に比し塗布２日後には１まで改善された。塗布前と塗布１日後の図面代用写真を図１４に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。

[0208] ＢＮＰ試験例６（症例６；被験者３７）：

症例６の被験者は、全身に浮腫、浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕が認められ、湿疹続発性紅皮症状態にあった。また、顔面、頚部の皮疹は、高度の浮腫、浸潤、紅斑、びらん，鱗屑、多数の掻破痕を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であった。この被験者は、ステロイド外用療法でも症状を改善できなかった。

治療とその結果；

症例６の被験者に対して、実施例１３で得た３０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を顔面、頚部に１日２回単純塗布したところ、５日後には浮腫、紅斑、掻破痕、浸潤、鱗屑，火照り感、掻痒とも著明に改善した。掻痒感は塗布前１０に比し、２に改善された。

[0209] ＢＮＰ試験例７（症例７；被験者３６）：

症例７の被験者は、顔と頚部に浸潤性紅斑、浮腫、紅斑が、また、四肢に

は丘疹，紅斑が播種しており、顔面、頚部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、腫脹を主体としていた。「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であり、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は重症であった。この被験者にステロイド外用療法を試みたが、外用中止ですぐに再発してしまった。

治療とその結果；

症例７の被験者に対して、実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を塗布したが、乾燥してかえって紅斑、掻痒とも増悪した。そこで、顔面に１日２回、実施例１３で得た３０μｇ／ｇ濃度のＢＮＰゲルベース製剤を単純塗布したところ、２、３日で紅斑、浮腫、乾燥、掻痒とも著明に改善した。掻痒感は塗布前１０に比し、０に改善された。

[0210] ＢＮＰ試験例８（症例８；被験者４３）：

症例８の被験者は、体に苔癬化を伴う浸潤性紅斑、紅斑、多数の丘疹、掻破痕がみられ、顔面にも浸潤性紅斑、紅斑、多数の丘疹が認められ、顔面の皮疹は、浸潤性紅斑、多数の丘疹、鱗屑、掻破痕を主体としていた。「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であり、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であった。この被験者にステロイド外用療法を試みたが、外用中止ですぐに再発してしまった。

治療とその結果；

症例８の被験者に対して、顔面に実施例１４で得た５０μｇ／ｍｌ濃度のＢＮＰの水溶液製剤を１日２回単純塗布したところ、２日後には紅斑、浸潤、鱗屑、掻痒とも著明に改善した。掻痒感は塗布前１０に比し、３に改善された。塗布前と塗布５日後の図面代用写真を図１５に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。

[0211] ＢＮＰ試験例９（症例９；被験者４４）：

症例９の被験者は、四肢、躯感、頚部、顔面に浸潤性紅斑、紅斑、浮腫、鱗屑、多数の掻破痕が認められ、顔面の皮疹は浸潤、紅斑、高度の鱗屑、痂皮からなっていた。「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であ

り、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は重症であった。この被験者にステロイド外用療法を試みたが、ステロイド外用ではすぐに再発してしまった。

治療とその結果；

症例９の被験者に対して、実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を塗布したところ、３日くらいで若干赤みがとれたが、その後７日間外用を継続しても、それ以上紅斑が消失することはなく、鱗屑も残った。そこで、顔面、頚部に実施例１４で得た５０μｇ／ｍｌ濃度のＢＮＰ水溶液製剤を１日２回単純塗布したところ、翌日には紅斑、掻痒、乾燥とも著明に改善した。掻痒感は塗布前１０に比し、０に改善された。

[0212] ＢＮＰ試験例１０（症例１０；被験者４５）：

症例１０の被験者は、ほぼ全身に悪寒を伴う潮紅、浮腫、浸潤性紅斑が認められ、顔面、頚部、四肢の皮疹は、高度の腫脹、潮紅、浮腫からなっており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であり、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であった。長年のステロイドの外用および過剰塗布による副作用で紅皮症状態にあった。

治療とその結果；

症例１０の被験者は、後述のＡＮＰゲルベース製剤を適用した比較試験例における比較症例３の患者である。そこで、顔面、頚部に実施例１４で得た５０μｇ／ｍｌ濃度のＢＮＰの水溶液製剤を１日２回単純塗布したところ、１日で腫脹、紅斑、掻痒感、突っ張り感がかなり改善して楽になり、３日後には浸潤性紅斑、腫脹、掻破痕、掻痒とも著明に改善したが、まだ鱗屑、乾燥はのこっている。掻痒感は塗布前１０に比し、１に改善された。

この改善状態に５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰの水溶液を１日２回単純塗布したところ、１日で紅斑の範囲が拡大し、掻痒感がはっきりと自覚できるほど増強した。

[0213] ＢＮＰゲルベース製剤およびＢＮＰ水溶液製剤による治療結果の総括：

上記の症例試験から以下のことが明らかとなった。

ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、高度の腫脹／浮腫／浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹，鱗屑を著明に改善し、あるいは、乾燥および軽度の紅斑、鱗屑などを主体とする軽症ないし炎症症状に乏しく乾燥症状主体の軽微な皮疹に改善することができた。特に、ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、治療に苦慮し、社会生活にも支障をきたす成人顔面の潮紅、浸潤、鱗屑ないし苔癬、ほてりのない状態に、劇的に改善することができた。これらのＢＮＰを含有する皮膚外用組成物は、ＢＮＰ水溶液製剤、ＢＮＰゲルベース製剤のいずれであっても、同等の治療効果を示した。

ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物のこれらの効果は、３日ないし４日塗布継続により、紅斑、浸潤が明らかに軽快し、きめのととのったほぼ正常に近い皮膚になった症例もある。これは重症のアトピー性皮膚炎にとって大いなる福音であろう。

また、ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、血管拡張と炎症性紅斑が改善されていることがダーモスコピーによる皮膚真皮上層の所見から確認された。さらに、ＢＮＰを含有する皮膚外用組成物を投与することにより、皮膚表面のきめが細かく整い、鱗屑が減り、肌触りが柔らかくなることが確認された。この所見はダーモスコピーによる皮膚真皮上層の所見からも確認された。皮膚表面のきめが細かく整い、鱗屑が減り、肌触りが柔らかくなることは、乾燥およびバリアー機能の低下を補完し、炎症の再燃を予防する上で重要である。このような効果は、乾癬でも認められ、鱗屑が消え、浸潤が軽快したことが確認された。ＢＮＰ塗布による局所刺激症状並びに全身の副作用は全く認められなかった。酒さにおいてもＢＮＰ塗布により毛細血管拡張と紅斑の改善がみられた。

これらＢＮＰ皮膚炎治療剤の効果も、先の出願に係るＣＮＰとほぼ同様で塗布後２０分程度で自覚的に火照り、重苦しさが改善し、４０分程度で他覚的に、紅斑、浸潤、腫脹が軽減されているのが認められた。さらに塗布後２ないし３日で高度の腫脹／浮腫／浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑、丘疹，鱗屑

を著明に改善し、乾燥および軽度ないし軽微の紅斑、鱗屑などを主体とする症状に改善できた。また効果の持続性が認められ、塗布中止後も５日から２週間程度良好な皮膚症状が持続した。

また、その後、仮に紅斑が再発しても、塗布前のように悪化することはなく、軽度であり、安定した状態が継続できることが確認された。このことは、従来の治療法であるステロイドの外用では十分に得られなかったことであり、特筆に値する。また、再発した場合でも、皮疹に再度塗布することによって、初回よりも少ない塗布回数で再び軽症ないし軽微な皮疹に導くことが可能であることが確認された。

皮疹の改善度は日本皮膚科学会の皮疹の重症度では重症から軽症ないし軽微に改善した。世界的に用いられている”SCORAD index:Clinical evaluation”による局所症状の重症度では”Erythema”、”Edema/papulation”、”Oozing/crusting”、”Excoriation”，”Lichenification“ともほとんどのケースでステージ３から最も軽症のステージ１に改善された。

そもそも、アトピー性皮膚炎の治療の目標は、患者を次のような状態に到達させることにある。

（１）症状がないこと。あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としないこと。

（２）軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化する可能性が低く、仮に悪化しても遷延することはないこと。

上記の症例試験から、本発明のＢＮＰを含有する皮膚外用組成物は、患者をこのような状態に到達させうることが明確に確認された。

実施例 18

[0214] 比較試験：

１．ＡＮＰゲルベース製剤の製造；

比較試験のために、ＡＮＰゲルベース製剤を次のようにして調製した。

パラオキシ安息香酸メチルエステル（商品名：メッキンスＭ、上野製薬製）０．１ｇ、フェノキシエタノール０．２ｇ、１、２ペンタンジオール３．

０ｇを同一容器に秤量し、これを６０～７０℃で溶解して混合釜に投入した。さらに濃グリセリン６．０ｇを投入し、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール９４０、ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ社製）０．４４ｇとキサンタンガム（商品名：ケルトロールＴ、ＣＰ　ＫＥＬＣＯ社製）０．０８ｇの混合物を加えてパドル１５ｒｐｍで撹拌し十分に分散させた。次にパドル１５ｒｐｍで撹拌しつつ精製水８３．９５ｇを徐々に投入し、釜温を７０～８０℃、パドル２０ｒｐｍ、デイスパー１，５００～２，０００ｒｐｍで撹拌溶解した。デイスパーは停止して溶解を確認し、直ちに冷却を開始し、釜温が４０℃付近にしてから、アイエスピー・ジャパン社製のルブラジェルＮＰ６．０ｇ（グリセリン２．７ｇ、カルボキシビニルポリマー０．０６ｇ、ポリアクリル酸ナトリウム０．０１８ｇ、水３．２２２ｇ）を加えてパドル２０ｒｐｍで均一に混合し、更に水酸化カリウム０．２３０ｇを加えて溶液を中和し、釜温が２５℃に達した時点で、パドルの回転を停止してゲルベースを作製した。

主剤としてのハンプ注射用１０００（注射用カルペリチド；α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤）１０００μｇを注射用水１０ｍｌに溶解して得られた１００μｇ／ｍｌの濃度のＡＮＰ溶液１０ｍｌを上記のゲルベース１０ｇで希釈してＡＮＰ濃度５０μｇ／ｇのゲルベース製剤を調製した。

また、ＢＮＰと同様の条件で比較検討するためヒトＡＮＰ－２８（株式会社ペプチド研究所製）でも検討した。この場合、０．５ｍｇを１ｍｌの精製水に溶解して得た５００μｇ／ｍｌの濃度のＡＮＰ溶液１．０ｍｌを同じく上記で得たゲルベース９ｇに均一に混合撹拌してＡＮＰゲルベース製剤を得た。該ゲルベース製剤のＡＮＰ濃度は５０μｇ／ｇである。

実施例 19

[0215] ２．ＡＮＰ水溶液製剤の製造；

主剤としての０．５ｍｇのヒトＡＮＰ－２８（株式会社ペプチド研究所製）を１ｍｌの精製水に溶解して得られた溶液１．０ｍｌに精製水９ｍｌで希

釈してＡＮＰ濃度５０μｇ／ｍｌの水溶液製剤を調製した。

実施例 20

[0216] ３．被験者の診断；

被験者の診断、症状の評価、外用療法の選択、試験方法および皮膚の観察は実施例１の方法と同様に行った。

また、実施例１の方法と同様に　本発明のＡＮＰゲルベース製剤の投与に先だって、被験者への問診、アレルゲンに対するScratch試験、診断を行った。表２１（被験者４５～４９）に、それら被験者への問診、診断結果、即ち、各症例における被験者の性別、年齢、発症経緯と経過、家族歴、既往歴、Scratch試験結果、診断所見、「ガイドライン２００５」に基づく症状の評価を示す。

実施例 21

[0217] ４．被験者の治療効果；

本発明のＡＮＰゲルベース製剤の治療効果を表２２（被験者４５～４９）に示す。表２２において、「掻痒感」とは、Visual analogue scale法を用いて評価した掻痒感を治療の前後で比較したものである。同様に、「非再燃期間」とは、症状が軽快した後に本発明の製剤による治療を中断しても症状が再燃しなかった期間を示す。なお、客観的に評価するために、全症例についてＡＮＰ製剤を塗布する前後の写真を記録した。そのうち、一部の症例の写真を図に示した。

[0218]

[表21]

ＡＮＰゲルベース製剤の塗布前に行った診断の結果

被験者	被験者４５（図１７）	被験者４６（図１６）	被験者４７	被験者４８（図１８）	被験者４９
症例	症例３	症例２	症例４	症例５	症例１
性別	女	女	女	男	男
年齢	４８歳	２７歳	２１歳	２８歳	１４歳
発症経緯と経過	生後３ヶ月から発症し，季節の変わり目に増悪する。最近になって多忙で皮疹が増悪し、紅皮症状態にある。	幼少時から発症し、中学生から生理が始まって増悪し、妊娠中は緩解していたが、出産後再発し、全身に拡大した。	幼少時から発症し、乾燥する季節に症状が悪化し、顔面、頚部、上肢、躯幹を中心に掻痒のある紅斑が出現しステロイドでは直ぐに再発増悪する。	幼少時から発症し、主に躯感、四肢に症状があったが、成人になって顔面、頚部にも拡大した。殊に背部の皮疹が、難治性をしめす。	幼少時から発症し、小学校２年頃から増悪し、色々な病院に通院したが軽快せず、５年前から乾燥が特にひどくまった。
家族歴	兄； アトピー性皮膚炎	弟； 気管支ぜんそく 母； アレルギー性鼻炎	母； アトピー性皮膚炎		母； アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎
既往歴	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎	アレルギー性鼻炎	気管支ぜんそく、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎
Scratch Test	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：２＋ ﾀﾞﾆ　：３＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：１＋ ｽｷﾞ　：２＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：１＋ ﾀﾞﾆ　：２＋ ｽｷﾞ　：１＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：３＋ ﾌﾞﾀｸｻ　；１＋	ﾊｳｽﾀﾞｽﾄ：３＋ ﾀﾞﾆ　：３＋ ｽｷﾞ　：３＋ ｶﾓｶﾞﾔ　：２＋
診断所見	悪寒を伴う潮紅、浮腫、浸潤性紅斑がほぼ全身に認められる。	顔面、頚部には苔癬化を伴う浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、がみられ、四肢、躯幹には浸潤性紅斑がみられる。	浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められ、特に顔面，頚部で顕著である。	浸潤性紅斑、紅斑、多数の掻破痕、丘疹、が特に背部に顕著にみられる。	睡眠障害を伴う強い掻痒を伴う紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕が全身にみられる。
塗布部位の症状	顔面、頚部、四肢の皮疹は、高度の腫脹、潮紅、浮腫からなる。	顔面の皮疹は、高度の苔癬化浸潤、紅斑、鱗屑を主体としている。	顔面の皮疹は、高度の浸潤、浮腫、紅斑、鱗屑、痂皮、掻破痕を主体としている。	背部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、多数の掻破痕、丘疹、苔癬化からなる。	背部の皮疹は、高度の鱗屑、紅斑、多数の掻破痕を主体としている。
ステロイド外用薬による効果	長年のステロイドの外用及び過剰塗布による副作用で紅皮症状態にある。	顔面の浸潤性紅斑はステロイド外用療法では十分な効果が出ない	ステロイドを使用するも顔面の症状はすぐに再発し、外用前よりも増悪する。	ステロイド外用では十分な効果は得られず、すぐに再発し、激痒がとれない。	ステロイド外用療法では一時的には軽快するが、すぐに再発して乾燥する。
症状評価	最重症	最重症	重症	重症	最重症

[0219]

[表22]

ＡＮＰゲルベース製剤による治療効果

被験者	被験者４５（図１７）	被験者４６（図１６）	被験者４７	被験者４８（図１８）	被験者４９
症例	症例３	症例２	症例４	症例５	症例１
性別	女	女	女	男	男
年齢	４８歳	２７歳	２１歳	２８歳	１４歳
剤型	ＡＮＰゲルベース製剤	ＡＮＰゲルベース製剤	ＡＮＰゲルベース製剤	ＡＮＰゲルベース製剤	ＡＮＰゲルベース製剤
用量	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ	５０μｇ／ｇ
投与回数	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回	１日２回
投与日数	７日間	７日間	５日間	５日間	７日間
塗布部位	顔面および上肢	顔面および頚部	顔面	背部	背部
皮膚科学会ガイドラインによる皮疹重症度	塗布前：重症 塗布後：重症	塗布前：重症 塗布後：重症	塗布前：重症 塗布後：重症	塗布前：重症 塗布後：重症	塗布前：重症 塗布後：重症
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布前）	紅斑:3	紅斑:2	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:2
	浮腫/丘疹:3	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:1
	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:1	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2
	掻破痕:1	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:3	掻破痕:2
	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:3	苔癬化:2
	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:2	乾燥:2	乾燥:3
	総合：15/18	総合：11/18	総合：14/18	総合：16/18	総合：12/18
SCORADによる皮疹部位の重症度評価（塗布後）	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:3	紅斑:2
	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:2	浮腫/丘疹:3	浮腫/丘疹:1
	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:2	浸出液/痂皮:3	浸出液/痂皮:2
	掻破痕:2	掻破痕:1	掻破痕:2	掻破痕:3	掻破痕:2
	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:2	苔癬化:3	苔癬化:2
	乾燥:3	乾燥:3	乾燥:2	乾燥:2	乾燥:3
	総合：15/18	総合：13/18	総合：13/18	総合：17/18	総合：12/18
症状改善状況の詳細な記述	５０μｇ／ｇのＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、やや浮腫は軽快したが、７日経過しても潮紅、紅斑とも改善が見られなかった。	５０μｇ／ｇのＡＮＰゲルベース製剤を１日２回７日間単純塗布したが、赤みがとれず、紅斑、鱗屑とも増悪した。	５０μｇ／ｇのＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したが、５日経過後も紅斑、浸潤とも全く軽快しなかった。	５０μｇ／ｇのＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、３日経過しても紅斑、掻痒とも全く効果は得られなかっただけではなく、浮腫は増悪した。	５０μｇ／ｇのＡＮＰゲルベース製剤を１日２回７日間単純塗布したが、塗布前と同様、高度の鱗屑、紅斑、多数の掻破痕が、残存していた。
掻痒感	塗布前：１０ 塗布後：１０	塗布前：１０ 塗布後：１０	塗布前：１０ 塗布後：１０	塗布前：１０ 塗布後：１０	塗布前：１０ 塗布後：１０
非再燃期間	－	－	－	－	－

実施例 22

[0220] 比較のために実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を用いて試験を行った。参考のため、塗布前後の写真として、比較試験例２（症例２；被験者４６）の写真を図１６に、比較試験例３（症例３；被験者４５）の写真を図１７に、比較試験例５（症例５；被験者４８）の写真を図１８にそれぞれ示した。

[0221] 比較試験例１（症例１；被験者４９）：

比較症例１の被験者は、睡眠障害を伴う強い掻痒を伴う紅斑、高度の鱗屑、多数の掻破痕が全身にみられた。また、背部の皮疹は、高度の鱗屑、紅斑、多数の掻破痕を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、この被験者は、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であり、ステロイド外用療法では一時的には軽快するが、すぐに再発して乾燥してしまった。

治療とその結果；

比較症例１の被験者の背部に実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回７日間単純塗布したが、塗布前に比べ高度の鱗屑、紅斑、多数の掻破痕が、残存していた。掻痒感は塗布前１０に比し、１０であり、依然として重症度は重症であった。

[0222] 比較試験例２（症例２；被験者４６）：

比較症例２の被験者は、顔面、頚部には苔癬化を伴う浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、がみられ、四肢、躯幹には浸潤性紅斑がみられた。また、顔面の皮疹は、高度の苔癬化浸潤、紅斑、鱗屑を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、この被験者は、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であり、顔面の浸潤性紅斑はステロイド外用療法では十分な効果が得られなかった。

治療とその結果；

比較症例２の被験者の顔面、頚部に実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回７日間単純塗布したが、赤みがとれず、紅斑、鱗屑とも増悪した。塗布前と塗布５日後の図面代用写真を図１６に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。掻痒感は塗布前１０に比し、１０であり、依然として重症度は重症であった。

[0223] 比較試験例３（症例３；被験者４５）：

比較症例３の被験者は、悪寒を伴う潮紅、浮腫、浸潤性紅斑がほぼ全身に認められた。また、顔面、頚部、四肢の皮疹は、高度の腫脹、潮紅、浮腫か

らなっており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、この被験者は、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は最重症であり、長年のステロイドの外用および過剰塗布による副作用で紅皮症状態にあった。

治療とその結果；

比較症例３の被験者の顔面、上肢に実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、やや浮腫は軽快したが、７日経過しても潮紅、紅斑とも改善が見られなかった。塗布前と塗布７日後の図面代用写真を図１７に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。掻痒感は塗布前１０に比し、１０であり、依然として重症度は重症であった。

[0224] 比較試験例４（症例４；被験者４７）：

比較症例４の被験者は、浸潤性紅斑、紅斑、高度の鱗屑、痂皮の付着、多数の掻破痕が全身に認められ、特に顔面，頚部で顕著であった。また、顔面の皮疹は、高度の浸潤、浮腫、紅斑、丘疹、鱗屑、痂皮、掻破痕を主体としており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、この被験者は、「ガイドライン２００５」に基づく症状評価は重症であり、ステロイドを使用するも顔面の症状はすぐに再発し、外用前よりも増悪する傾向が見られた。

治療とその結果；

比較症例４の被験者の顔面に実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したが、５日経過後も紅斑、浸潤とも全く軽快しなかった。掻痒感は塗布前１０に比し、１０程度であり、依然として重症度は重症であった。

[0225] 比較試験例５（症例５；被験者４８）：

比較症例５の被験者は、浸潤性紅斑、紅斑、多数の掻破痕、丘疹、が特に背部に顕著にみられた。また、背部の皮疹は、高度の浸潤、紅斑、多数の掻破痕、丘疹、苔癬化からなっており、「皮膚科学会ガイドライン」に基づく重症度は重症であった。なお、この被験者は、「ガイドライン２００５」に

基づく症状評価は重症であり、ステロイド外用では十分な効果は得られず、すぐに再発し、激痒がとれなかった。

治療とその結果；

比較症例５の被験者の背部に実施例１８で得た５０μｇ／ｇ濃度のＡＮＰゲルベース製剤を１日２回単純塗布したところ、３日経過しても紅斑。掻痒とも全く効果は得られなかった。塗布前と塗布５日後の図面代用写真を図１８に示す。Ａは塗布前、Ｂは塗布後である。掻痒感は塗布前１０に比し、１０程度であり、依然として重症度は重症であった。

[0226] 比較試験例の総括：

上記の比較症例試験から以下のことが明らかとなった。

ＡＮＰを含有する外用製剤を用いた比較試験によれば、ＡＮＰ外用製剤は同じ濃度で若干の効果が認められたる症例もあったが、効果の発現時期が塗布後３日程度要し、また完全に紅斑が消失することはなく、７日以上外用を継続しても、ＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚炎治療剤のように紅斑が消失することはなく、かえって増悪する例もあった。また、外用を中止するとすぐに再発して乾燥がひどくなり、かゆみも増強する。明らかにＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚炎治療剤に比較して劣るものであった。多くの症例ではANP外用製剤は、効果が見られないかむしろ増悪し皮疹の改善度は日本皮膚科学会の皮疹の重症度では重症から重症のままにとどまった。世界的に用いられている”SCORAD index:Clinical evaluation”による局所症状の重症度”Erythema”、“Edema/papulation”、”Oozing/crusting”、“Excoriation” “Lichenification”では、“Edema/population”、”Oozing/crusting”、はステージ３からステージ２に改善されることもあるが、“Excoriation” “Lichenification” “Erythema”はステージ３からステージ３に止まった。

そもそも、アトピー性皮膚炎の治療の目標は、患者を次のような状態に到達させることにある。

（１）症状がないこと。あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がな

く、薬物療法もあまり必要としないこと。

（２）軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化する可能性が低く、仮に悪化しても遷延することはないこと。

上記の比較症例試験では、ＡＮＰを含有する外用製剤では、患者をこのような状態に到達させることはできないことが確認された。

[0227] 本発明の効果の全体総括：

本発明の皮膚外用剤組成物の効果を俯瞰的に確認するために、各製剤について、ＳＣＯＲＡＤによる皮疹部位の重症度評価による総合指数を、塗布前後で比較する棒グラフを作成し、図１９に示した。

比較試験例であるＡＮＰゲルベース製剤の使用前後ではＳＣＯＲＡＤによる皮疹部位の重症度にほとんど変化がなかったことがわかった。一方で、ＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物においては、塗布後は、ＳＣＯＲＡＤによる皮疹部位の重症度が劇的に改善されたことがわかった。

同様に、本発明の皮膚外用剤組成物の効果を俯瞰的に確認するために、各製剤について、Ｖｉｓｕａｌ　ａｎａｌｏｇｕｅ　ｓｃａｌｅ法を用いて評価した掻痒感を、塗布前後で比較する棒グラフを作成し、図２０に示した。

比較試験例であるＡＮＰゲルベース製剤の使用前後では掻痒感に変化がなかったことがわかった。一方で、ＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物においては、塗布後は、掻痒感が劇的に軽快したことがわかった。

以上、図１９および図２０からも、本発明のＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物が、アトピー性皮膚炎の症状を劇的に改善することが確認された。

産業上の利用可能性

[0228] 本発明のＣＮＰまたはＢＮＰを含有する皮膚外用剤組成物、特に皮膚炎治療剤は、特に難治性といわれるアトピー性皮膚炎の治療に極めて効果的であり、かつ、適応範囲が広く、もともとＣＮＰおよびＢＮＰは体内に備わるホルモンであり、しかも外用日数が３日程度で有り，塗り薬として使用した際、皮膚から吸収されて全身に入る量は極めて少ない上、今回の発明で使用す

る濃度は３０μg／g前後であることから全身的な副作用の懸念もないこと、局所の刺激症状は全くないこと、自覚的にかゆみが劇的に軽減されることから、従来のステロイドやタクロリムス使用で効果の見られなかった患者、副作用への懸念からステロイドやタクロリムスの使用を控えなければならなかった患者、若年者にも適用が可能である。また、多量の鱗屑に悩まされる乾癬のＱＯＬを改善できる。

したがって、新たな皮膚炎治療剤としての研究開発および実用化が大いに期待できる。

また、皮膚表面のきめが細かく整い、鱗屑が減り、肌触りが柔らかくなることは、乾燥を防ぎ、バリア一機能の低下を補完し、炎症の再燃を予防する上で重要であるほか、剤型のいかんにかかわらず効果を発揮することから、肌質を改善するスキンケア化粧料としての効能がみとめられる。すなわち、抗炎症、角層ケア、表皮ケア、基底膜ケアが認められ、クリニカルな効果として肌のハリ、しわの改善、保湿、が認められる。この点から、本発明のＢＮＰ皮膚炎治療剤は、肌質改善剤としてもその実用化が期待されるものである。

請求の範囲

[請求項1] Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む皮膚外用剤組成物。

[請求項2] Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が、ＣＮＰとＢＮＰのキメラペプチドであって、ＣＮＰがＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３、または、ＣＮＰ－２２若しくはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、ＢＮＰがＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５、または、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２若しくはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列において５アミノ酸以上の連続する任意のアミノ酸配列を含むペプチドであり、分子内ジスルフィド結合によって環状構造を形成するキメラペプチドであり、かつ、ＣＮＰ活性またはＢＮＰ活性を有するキメラペプチド、あるいは、その誘導体である、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項3] Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）が、ＣＮＰ－２２、ＣＮＰ－５３、または、ＣＮＰ－２２若しくはＣＮＰ－５３のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加し、かつＣＮＰ活性を有するＣＮＰ誘導体である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項4] Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）がＣＮＰ－２２である３項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項5] Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）が、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２、ＢＮＰ－４５、または、ＢＮＰ－２６、ＢＮＰ－３２若しくはＢＮＰ－４５のアミノ酸配列において任意のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加し、かつＢＮＰ活性を有するＢＮＰ誘導体である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項6] Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）がＢＮＰ－３２である５項

に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項7] １～５００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項8] ２０～２００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項9] ３０～１００μｇ／ｇのＣ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ）またはＢ型ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ）を含む、１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項10] 皮膚外用剤組成物が、皮膚炎治療剤または肌質改善剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項11] 皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、アトピー性皮膚炎、ステロイド皮膚症を生じた皮膚炎、ステロイド抵抗性の皮膚炎、タクロリムスを使用できない皮膚炎、慢性皮膚炎、紅皮症、湿疹、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎、蕁麻疹、薬疹、皮膚血管炎、痒疹、皮膚掻痒症、紅斑症、乾癬、酒さ、酒さ様皮膚炎、扁平苔癬または毛孔性角化症である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項12] 皮膚炎が、アトピー性皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項13] 皮膚炎がステロイド皮膚症を生じた皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項14] 皮膚炎がステロイド抵抗性の皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項15] 皮膚炎がタクロリムスを使用できない皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項16] 皮膚炎が、慢性皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項17] 皮膚炎が、湿疹である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項18] 皮膚炎が、紅皮症である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項19] 皮膚炎が、酒さである１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項20] 皮膚炎が、酒さ様皮膚炎である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項21] 皮膚炎が、乾癬である１１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項22] 皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、紅斑、浸潤性紅斑、苔癬化病変、鱗屑、痂皮付着、湿疹、掻爬、掻破痕、痒疹結節、丘疹、びらん，浸潤、小水疱および浮腫から選ばれる少なくとも１つの皮疹症状を伴う炎症である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項23] 皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、ハウスダスト、ダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、卵白および卵黄から選ばれる少なくとも１つのアレルゲンに免疫反応を示す皮膚炎である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項24] 皮膚外用剤組成物が皮膚炎治療剤であり、かつ、皮膚炎が、顔面、頚部、背部および腕から選ばれる少なくとも１つの部位における皮膚炎である１０項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項25] 剤形が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、スプレー剤、パッチ剤から選ばれる外用剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項26] 剤形が、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤または液剤である２５項に記載の皮膚外用剤組成物。

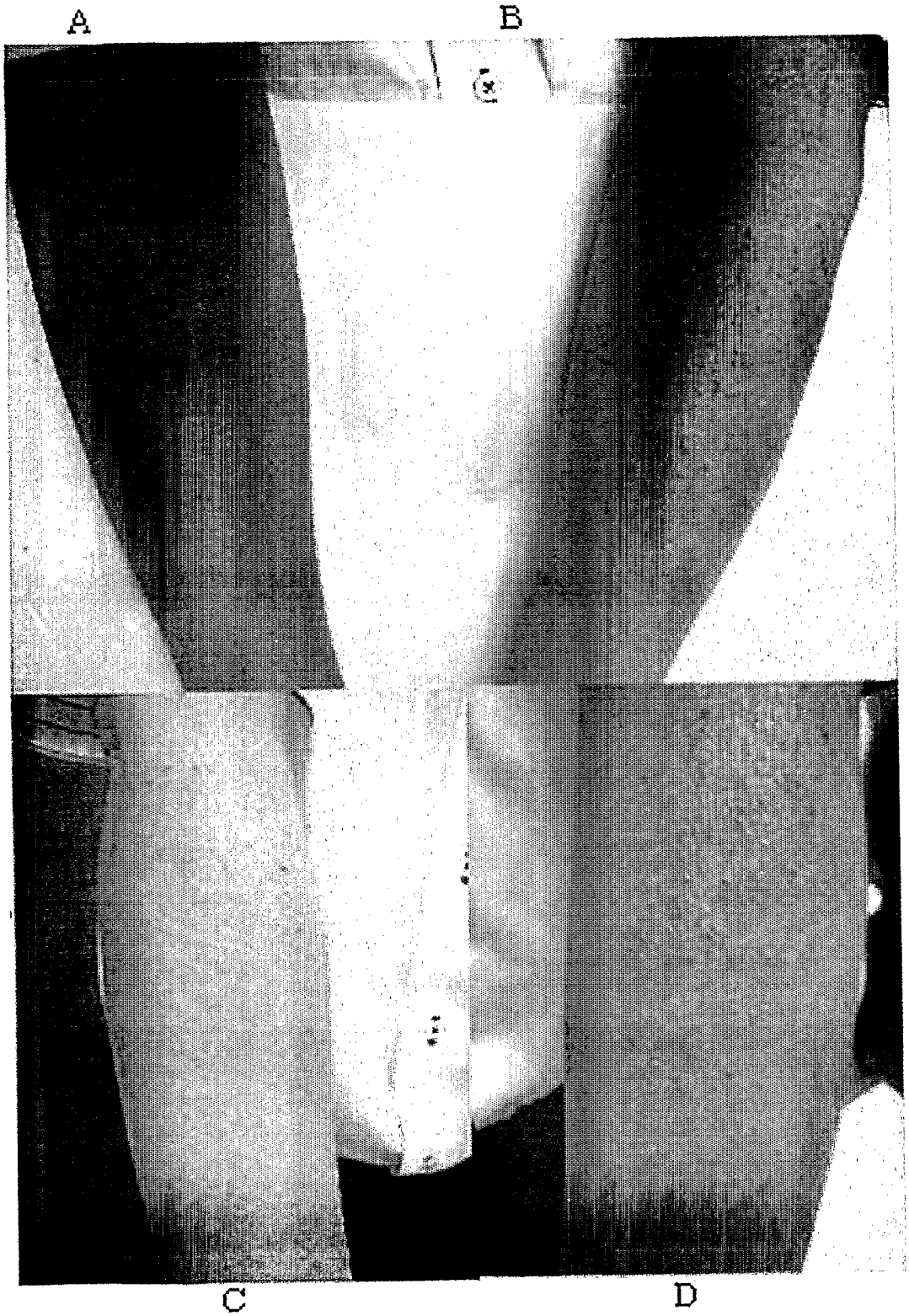
[請求項27] 皮膚外用剤組成物が、肌質改善剤である１項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項28] 乾燥肌、肌荒れ、敏感肌または小じわを改善するための肌質改善剤である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

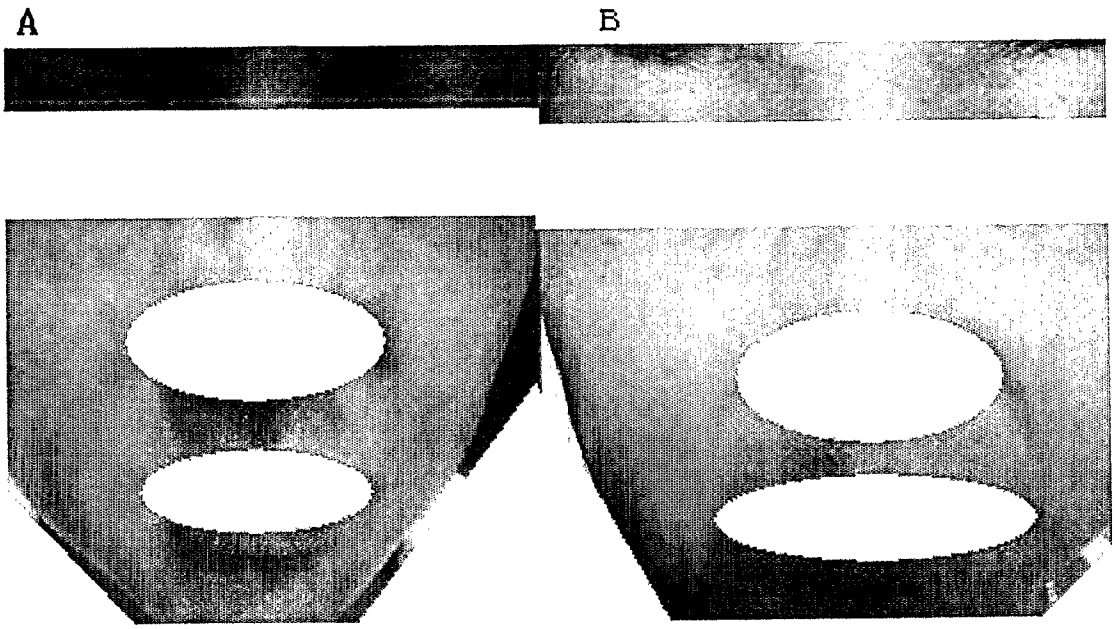
[請求項29] 肌質改善剤が、スキンケア化粧料または医薬部外品である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項30] 剤形が、クリーム、泡沫剤、化粧水、パック、皮膚柔軟水、乳液、ファンデーション、メーキャップベース、エッセンス、石鹸、液体洗浄剤、入浴剤、日焼け止めクリーム、サンオイルまたはスプレー型液剤である２７項に記載の皮膚外用剤組成物。

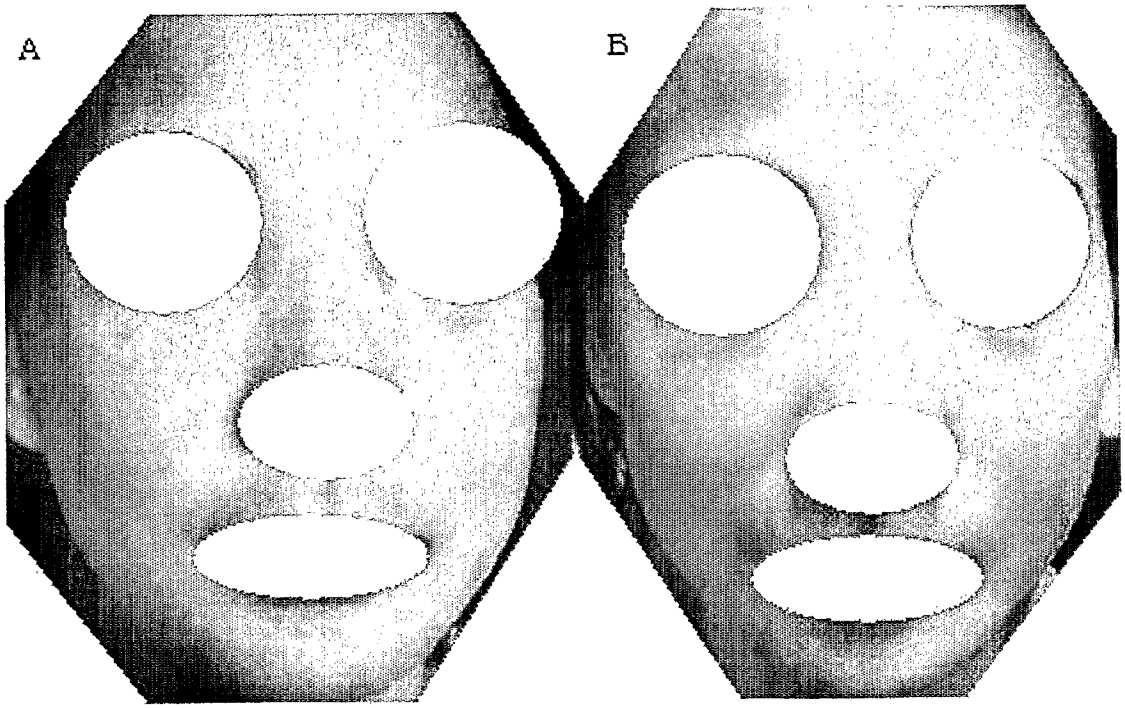
[図1]



[図2]

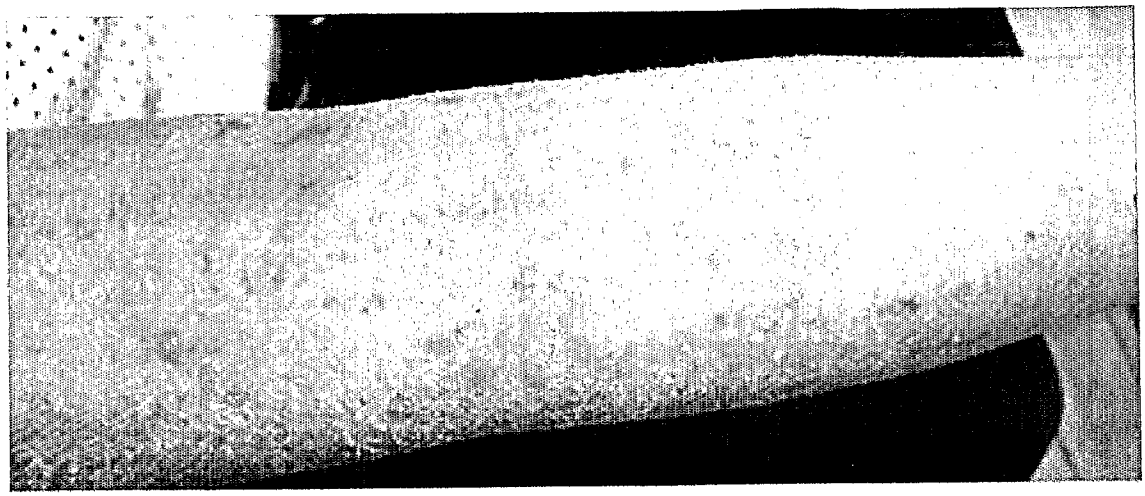


[図3]

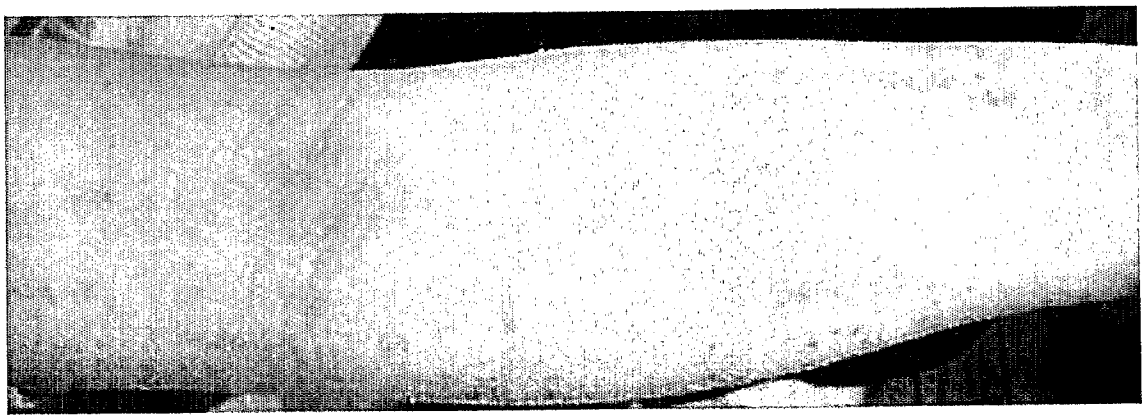


[図4]

A



B

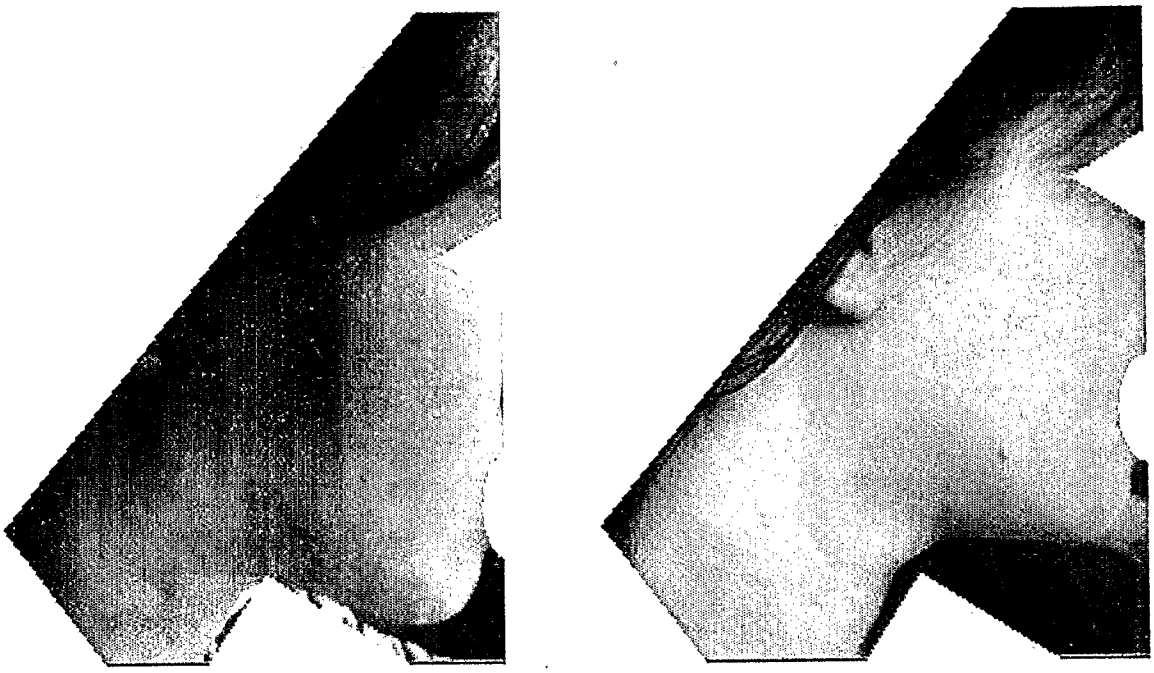


[図5]



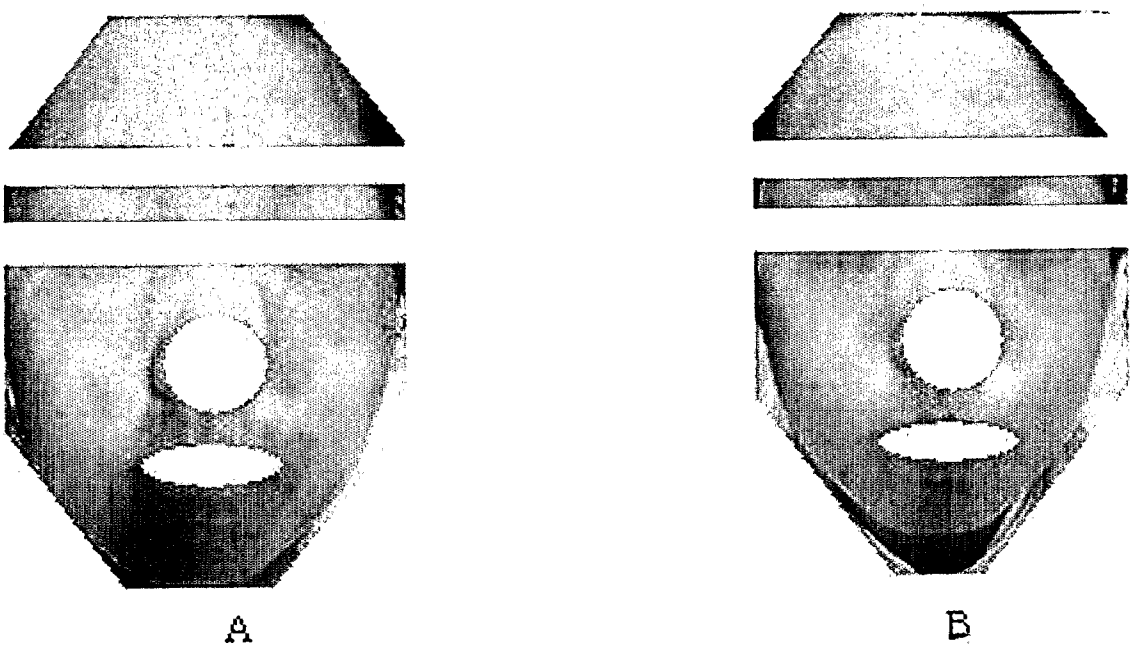
A B

[図6]



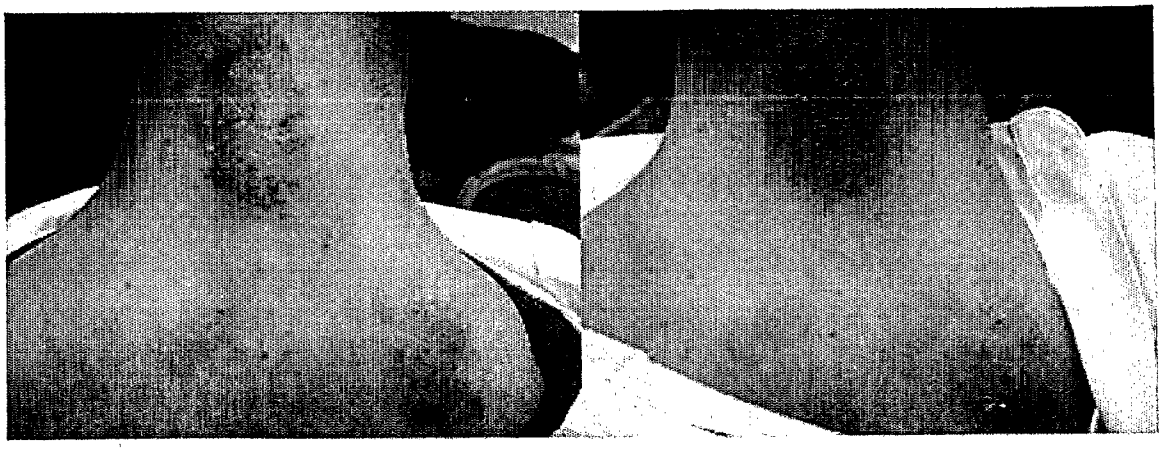
A B

[図7]



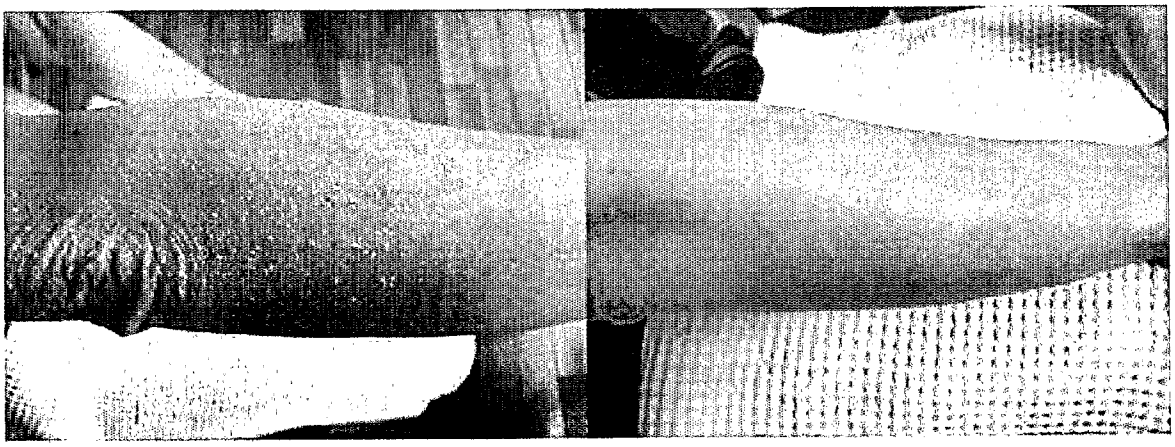
A B

[図8]



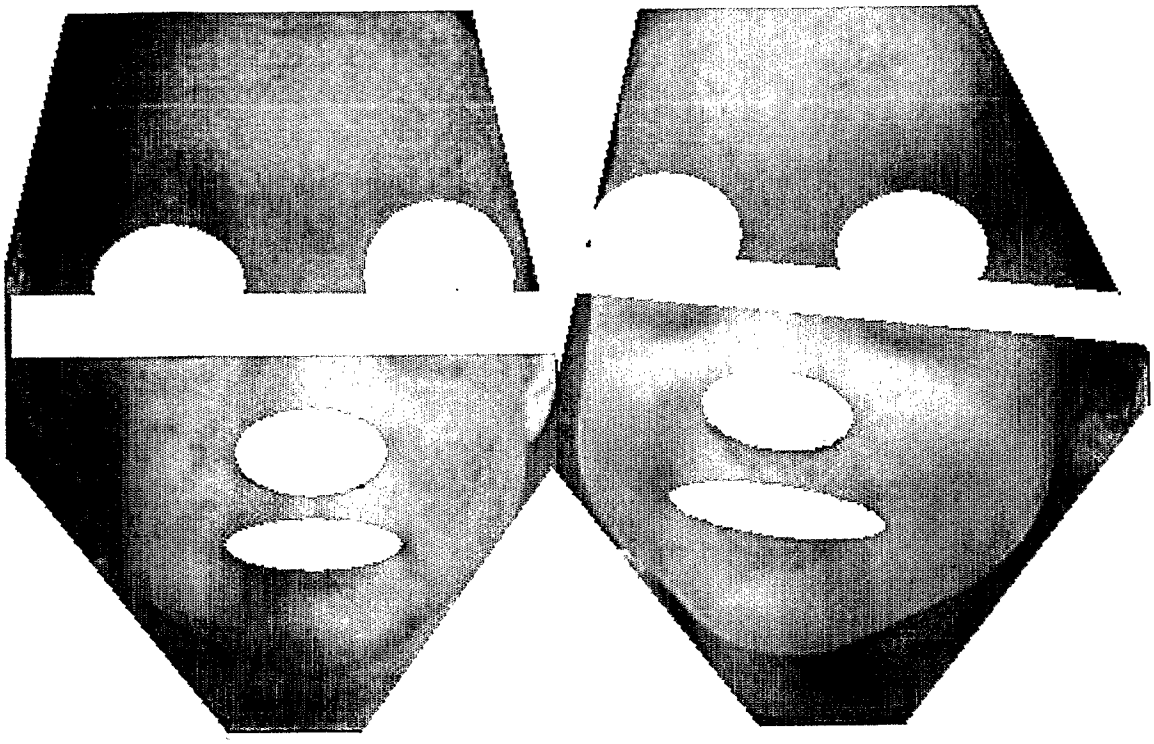
A B

[図9]



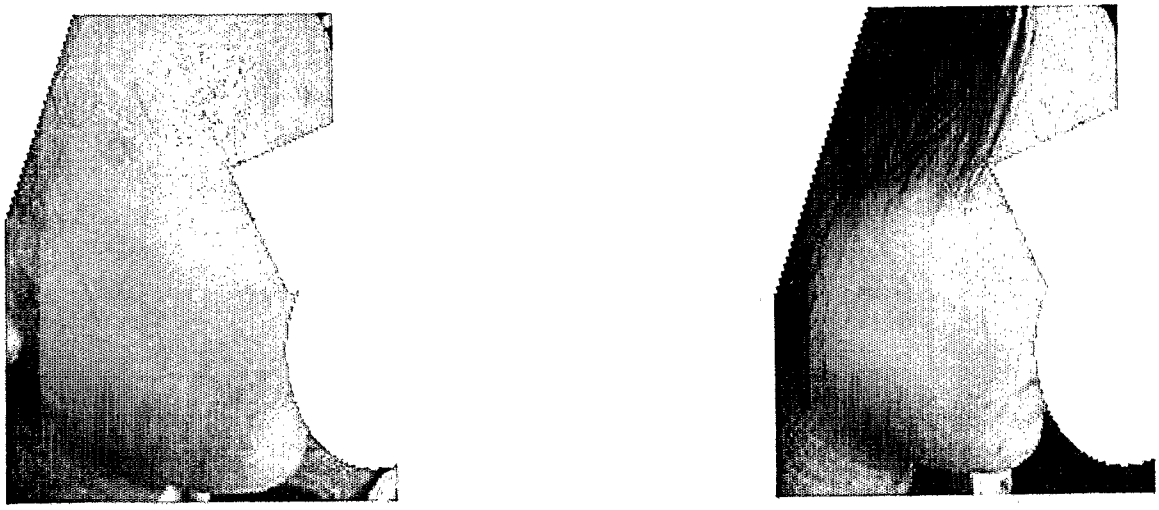
A B

[図10]



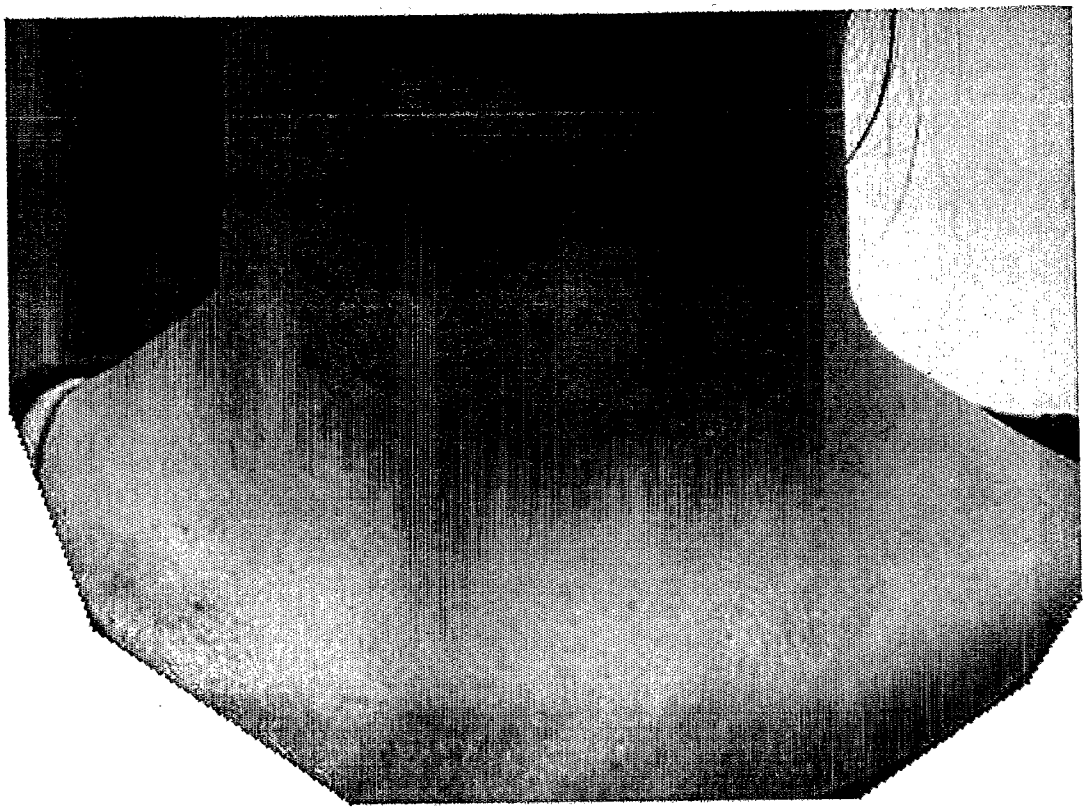
A B

[図11]

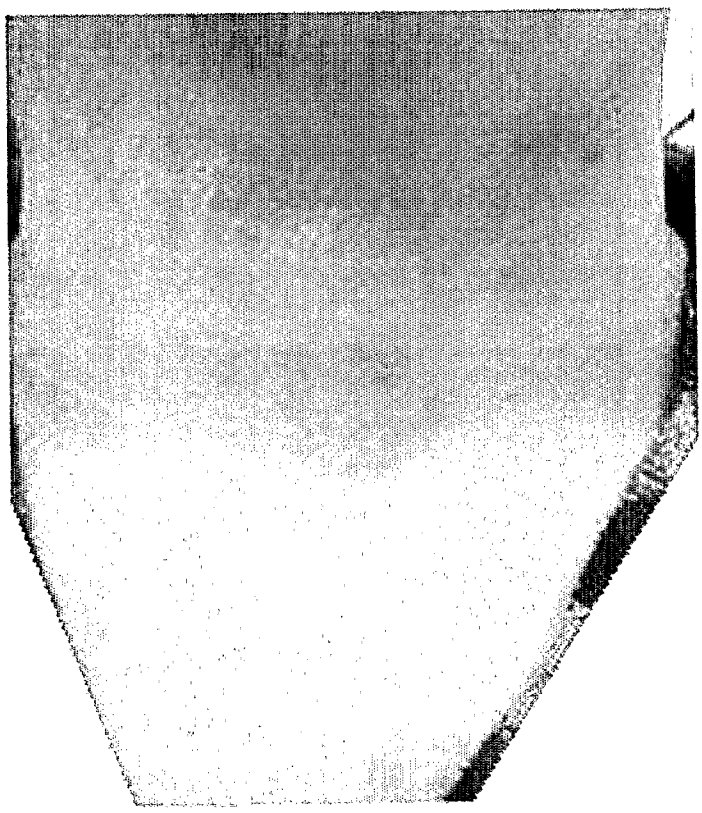


A B

[図12]



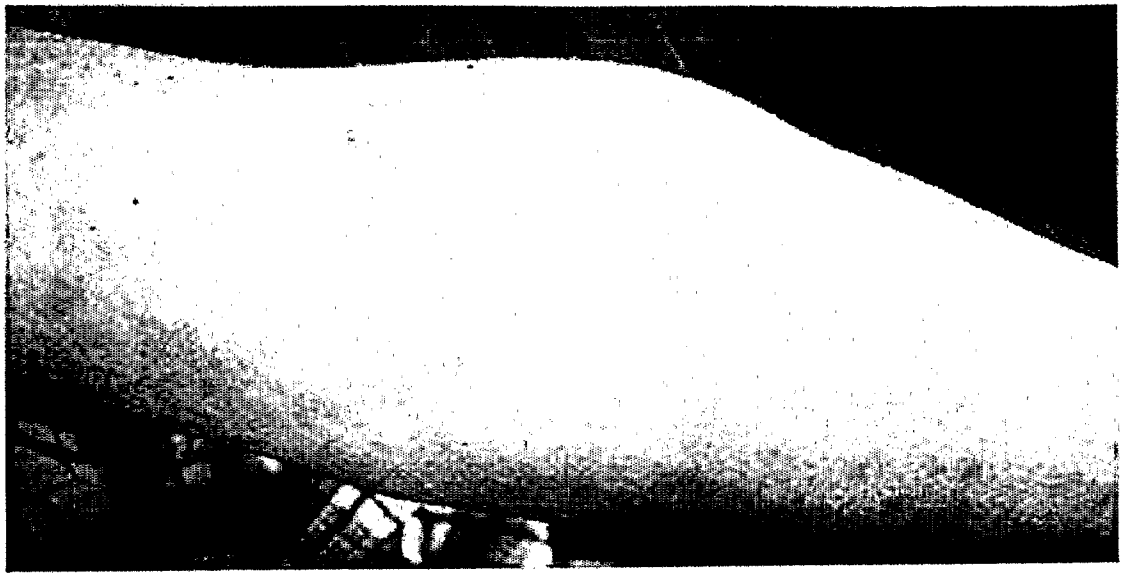
A



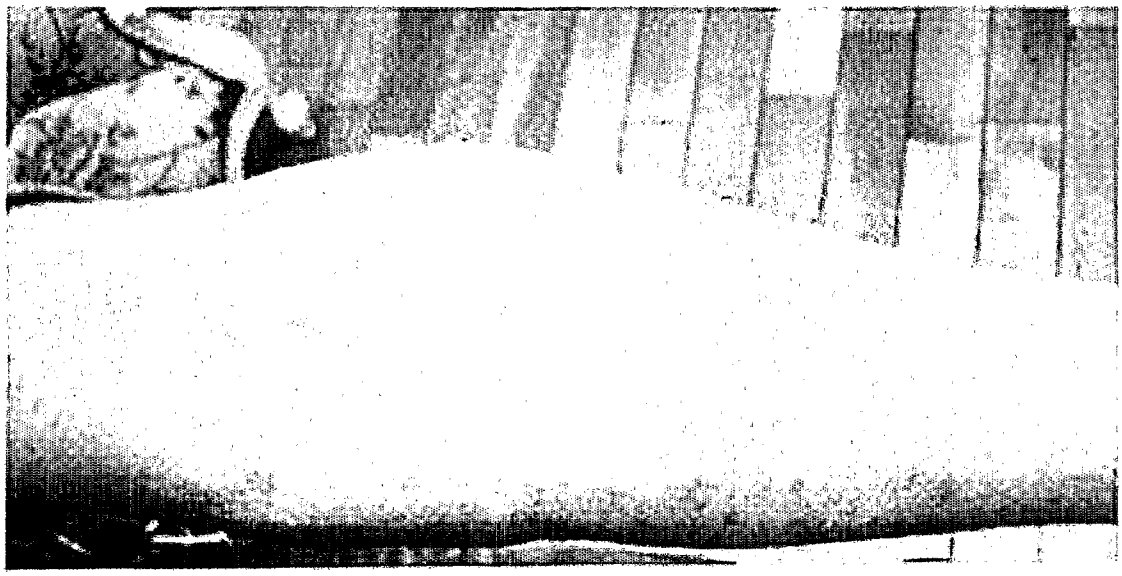
B

[図13]

A

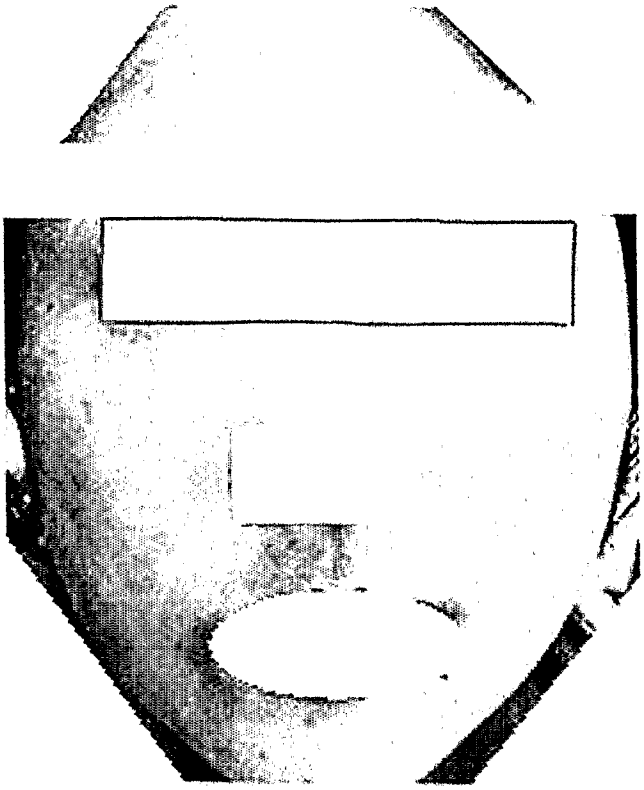


B

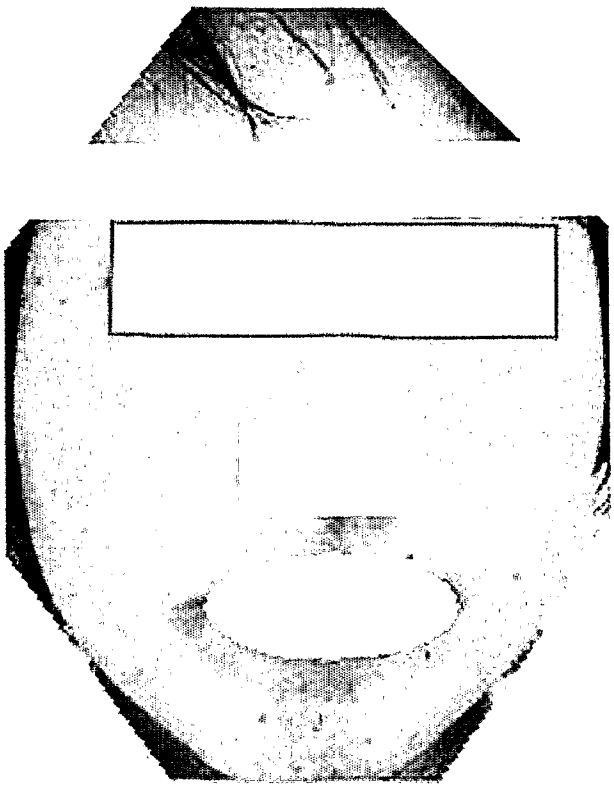


[図14]

A

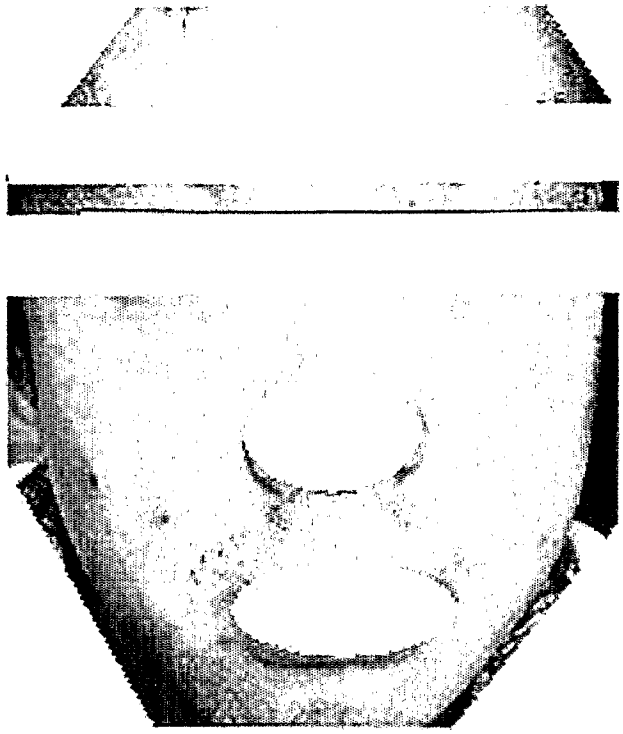


B

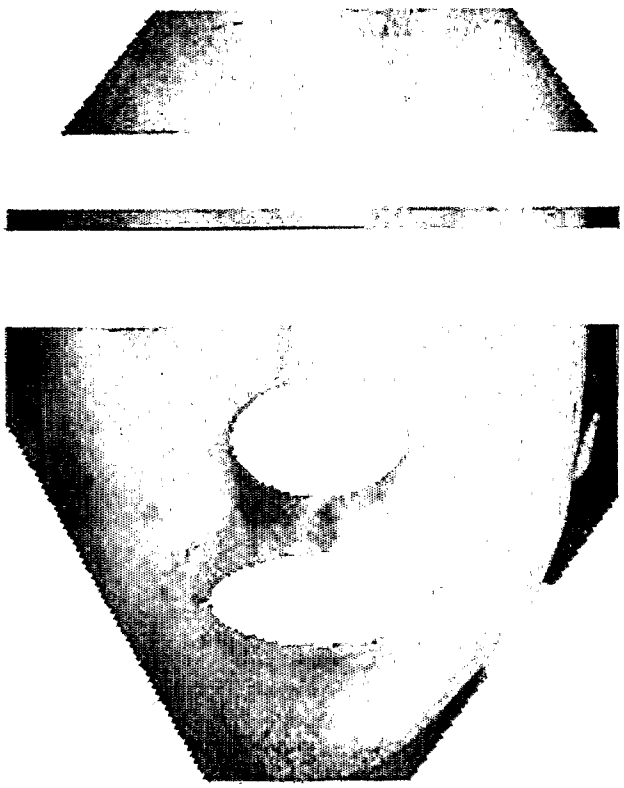


[図15]

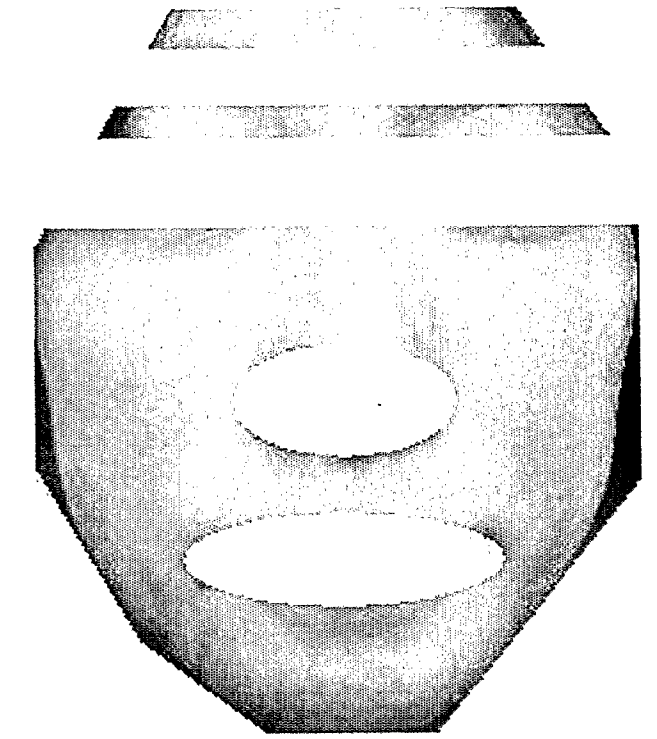
A



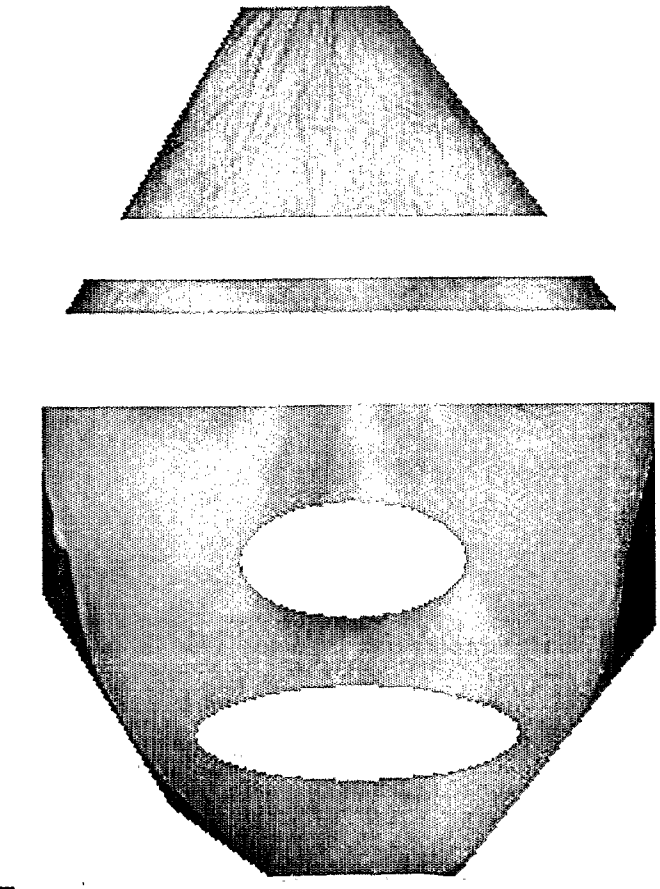
B



[図16]



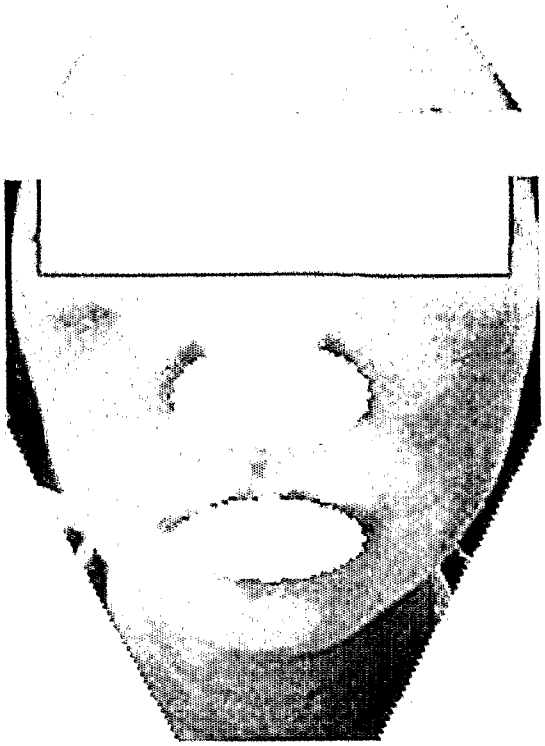
A



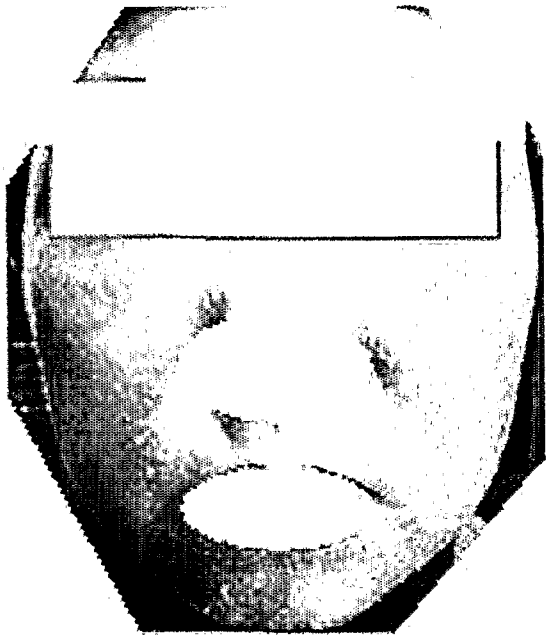
B

[図17]

A

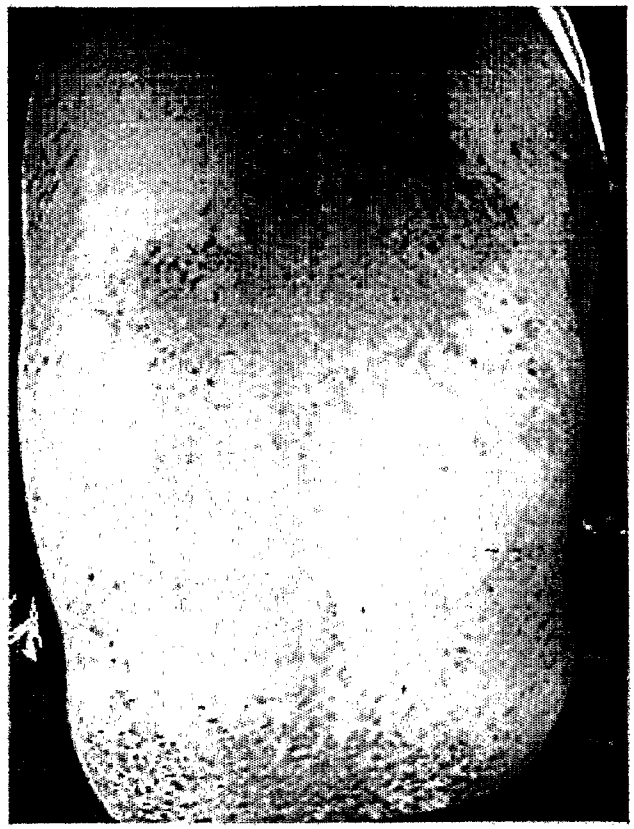


B

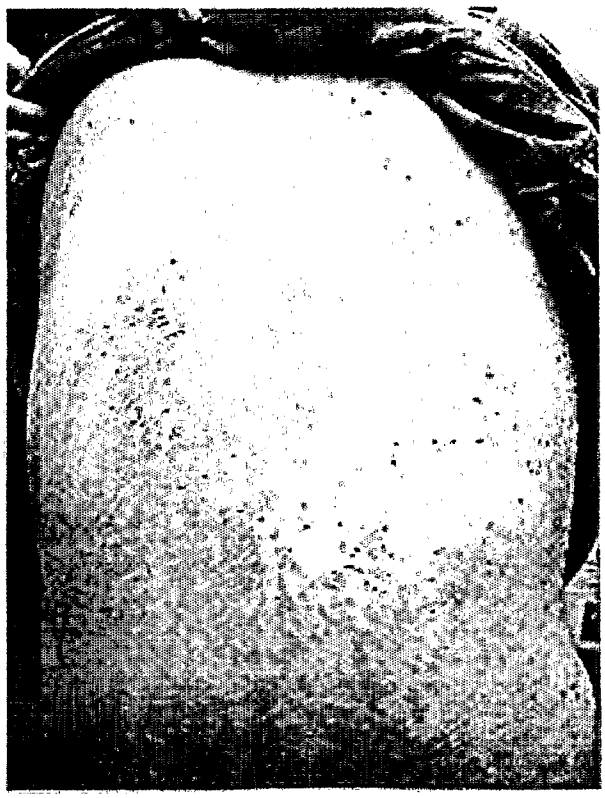


[図18]

A



B



[図19]

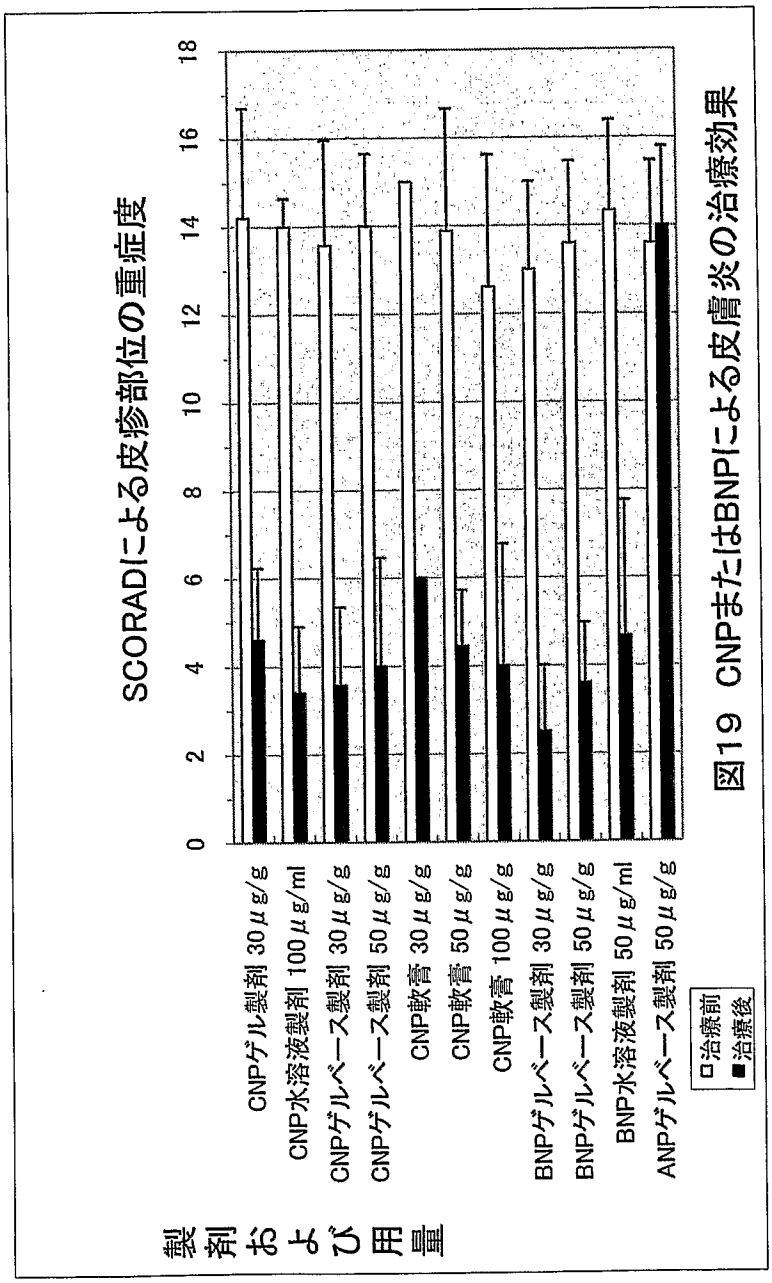


図19 CNPまたはBNPによる皮膚炎の治療効果

[図20]

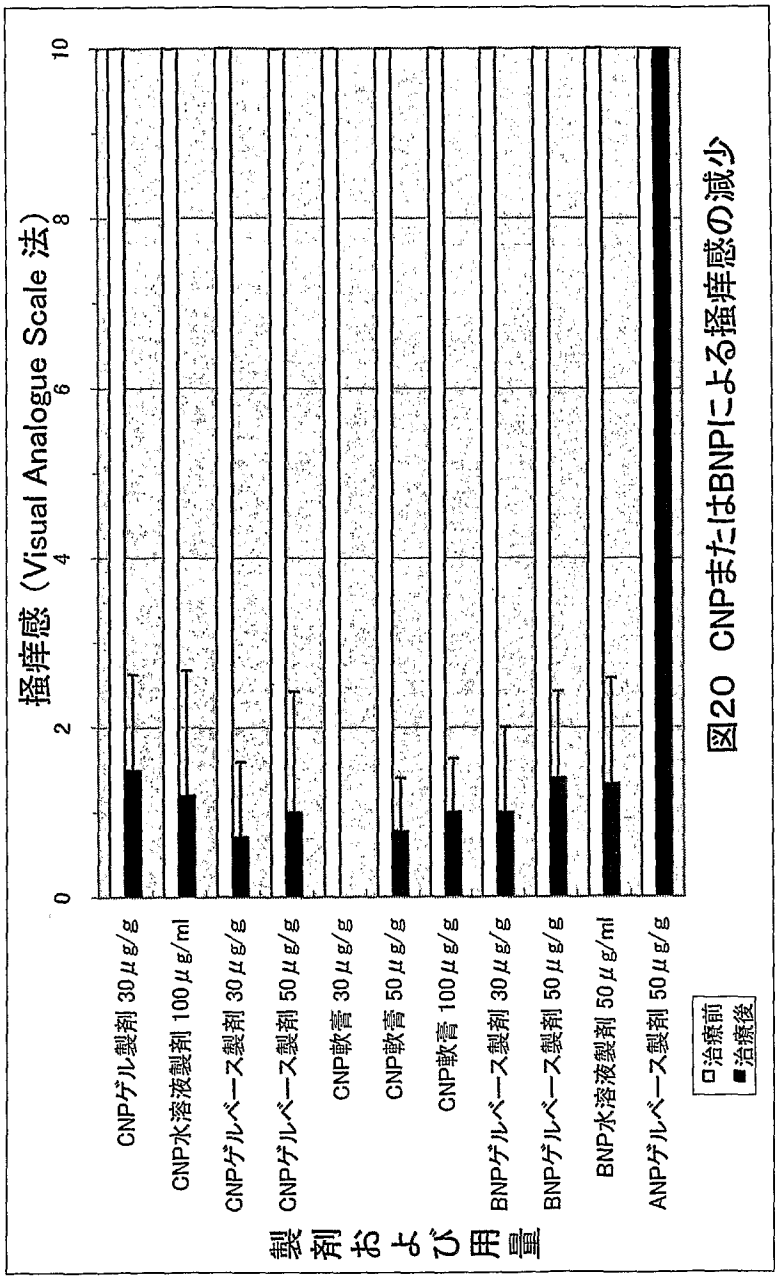


図20 CNPまたはBNPによる掻痒感の減少

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/062459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
A61K38/22, A61K8/64, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/12, A61K9/70, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/08, A61P37/08, A61Q1/00, A61Q17/04, A61Q19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2009/046861 A1 (MONDOBIOTECH LAB AG., LI), 16 April 2009 (16.04.2009), (Family: none)	1,3,4,7-11, 16,17,22, 24-30 2,5,6,12-15, 18-21,23
X A	WO 2004/110489 A1 (DAIICHI ASUBIO PHARMA CO., LTD.), 23 December 2004 (23.12.2004), & EP 1637162 A1 & US 2007/270337 A1	1,5-11,16, 21,22,24-30 2-4,12-15, 17-20,23
X A	JP 2008-162987 A (KOIDE H, JP), 17 July 2008 (17.07.2008), (Family: none)	1-11,16,17, 22,24-30 12-15,18-21, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 September, 2010 (09.09.10)	21 September, 2010 (21.09.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/062459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1810716 A1 (DEUT ZENT LUFT & RAUMFAHRT EV, DE), 25 July 2007 (25.07.2007), & DE 102006013918 A1	1,3,4,7-10, 25-27,29,30 2,5,6,11-24, 28
X A	JP 2008-509746 A (ALZA CORP.), 03 April 2008 (03.04.2008), & US 2006/034903 A1 & WO 2006/020841 A2 & EP 1778203 A2	1-9,25,26 10-24,27-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/062459

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K38/22(2006.01)i, *A61K8/64*(2006.01)i, *A61K9/06*(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K9/10*(2006.01)i, *A61K9/12*(2006.01)i, *A61K9/70*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/04*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P17/08*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61Q1/00*(2006.01)i, *A61Q17/04*(2006.01)i, *A61Q19/00*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６２４５９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K38/22, A61K8/64, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/12, A61K9/70, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/08, A61P37/08, A61Q1/00, A61Q17/04, A61Q19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2009/046861 A1 (MONDOBIOTECH LAB AG,LI) 2009.04.16, (ファミリーなし)	1,3,4,7-11,16,17,22,24-30
A		2,5,6,12-15,18-21,23

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０９．０９．２０１０	国際調査報告の発送日 ２１．０９．２０１０
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　２９３８ 小堀　麻子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2004/110489 A1 (DAIICHI ASUBIO PHARMA CO LTD) 2004.12.23, & EP 1637162 A1 & US 2007/270337 A1	1,5-11,16,21,22,24-30
A		2-4,12-15,17-20,23
X	JP 2008-162987 A (KOIDE H,JP) 2008.07.17, (ファミリーなし)	1-11,16,17,22,24-30
A		12-15,18-21,23
X	EP 1810716 A1 (DEUT ZENT LUFT & RAUMFAHRT EV,DE) 2007.07.25, & DE 102006013918 A1	1,3,4,7-10,25-27,29,30
A		2,5,6,11-24,28
X	JP 2008-509746 A (ALZA CORP) 2008.04.03,	1-9,25,26
A	& US 2006/034903 A1 & WO 2006/020841 A2 & EP 1778203 A2	10-24,27-30

発明の属する分野の分類
A61K38/22(2006.01)i, A61K8/64(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K9/12(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i, A61Q17/04(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i