

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4966478号
(P4966478)

(45) 発行日 平成24年7月4日(2012.7.4)

(24) 登録日 平成24年4月6日(2012.4.6)

(51) Int.Cl.

A61K 38/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 37/02
A 61 P 17/00

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2003-530240 (P2003-530240)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月23日 (2002.9.23)
 (65) 公表番号 特表2005-507888 (P2005-507888A)
 (43) 公表日 平成17年3月24日 (2005.3.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/DE2002/003561
 (87) 國際公開番号 WO2003/026602
 (87) 國際公開日 平成15年4月3日 (2003.4.3)
 審査請求日 平成17年9月1日 (2005.9.1)
 審判番号 不服2009-10935 (P2009-10935/J1)
 審判請求日 平成21年6月11日 (2009.6.11)
 (31) 優先権主張番号 101 46 647.1
 (32) 優先日 平成13年9月21日 (2001.9.21)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 390040637
 アラーガン インコーポレイテッド
 A L L E R G A N, I N C O R P O R A T
 E D
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 612 アーヴィン デュポント ドライ
 ヴ 2525
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】臭汗症の予防および治療のための薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ボツリヌス毒素A型を含む、臭汗症の予防または治療のための薬剤。

【請求項2】

臭汗症の予防または治療のための薬物の製造のためのボツリヌス毒素A型の使用。

【請求項3】

前記ボツリヌス毒素A型が、50～100単位/投与の有効量で含まれる請求項1に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、臭汗症の予防および/または治療のための薬物の製造ならびに体臭の改善のための化粧手段の製造のためのボツリヌス毒素の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

化粧品では、外来物質(香水)で好ましい香りを得る方法が存在し、薬物では、病理学的に悪臭を放つ体臭(臭汗症)の軽減方法が存在する。しかし、これらのいずれも体臭の品質の評価または容認可能性を増大させる可能性とは別のものである。

【0003】

体臭は、一般的に公知であり、広く認められた現象である。これは、類似の条件下で個

体によって非常に異なる強度で起こり、本人および周囲の人々の認識が異なり得る。

【0004】

一般的概念と対照的に、身体の汗（すなわち、エクリン汗腺の分泌）は全く無臭である。したがって、過剰な発汗を、過剰な体臭と混同してはいけない。その組成では、汗は、主にナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、および塩化物イオン、それに加えて、乳酸、尿素、ならびに少量のアミノ酸、生体アミン、およびビタミンからなる透明な水性流動物である。例外的な環境下では、薬物によってグリセオフルビンおよびケトコナゾールなどが汗を介して排出され得るが、これらは体臭において重要な役割を果たさない。例えば、サウナのような極端な条件下では、より多く発汗し、発汗が多いほど希釈される（すなわち、なおさらなる水分が汗となる）。正常な生理学的条件下での不自然な過剰の発汗は、疾患パターン（いわゆる多汗症）として公知である。したがって、過剰な発汗（多汗症）は、体臭の直接的原因ではない。対照的に、医学関連の教科書および刊行物では、過剰な脇の下の発汗(Hyperhidrosis axillaris)を罹患した患者は、典型的には強い体臭を発生しないことを明白に強調した（4）。これは、無臭で大量の汗の流出により皮膚から臭気物質をある程度「洗い流す」という事実によって説明される。しかし、エクリン汗腺と対照的に、いわゆる体臭腺（アポ・クリン腺およびアポクリン腺）は、認識可能な臭気分泌物(smelling secretion)を放出し得る。この分泌物は、次に、皮膚表面上で細菌によって悪臭物質に変換され得る。したがって、体臭腺を、体臭発生の原因と見なすことができる。体臭腺は、例えば、ヒト腋窩に多数認められるが、通常、思春期後にのみ活性化する。したがって、体臭は、通常、幼児よりも成人で非常に強力である。1020

【0005】

簡単に述べれば、体臭は、以下の2つの要因によって起こり得る。

1. 体臭腺によって生成される分泌物が、他の人々によって非常に異なる範囲で認識される特徴的臭気を示す。
2. 体臭腺の分泌物、ステロイド誘導体、および他の身体の物質（例えば、皮脂）が皮膚の微生物叢によって分解されて、一連の分解生成物を產生し得る。細菌によって產生されたこのような分解生成物は、例えば、浸透性のある臭いまたは悪臭を放出し得る。一定のアミノ酸も体臭の原因であり得る。

【0006】

したがって、体臭は、要約すれば、主に、その組成が未だ完全に分析されておらず、かつ個体によって非常に異なり得る、異なる成分の混合物である。この理由のために、体臭に関する分析は、生化学的基準によって行われるだけでなく、嗅覚器官による体臭評価を行う独立した実験者も採用し、この手段により、一定の臭気の強さまたは不快感が示される。30

【0007】

非常に強力かつ不快に発生した場合、体臭を、用語「臭汗症」を使用して命名される疾患と定義する。しかし、体臭を、不快感、嫌悪感、心地良いまはさらに夢中になる、および刺激との間の広範な認識範囲において認識することもできる。したがって、行動心理学的には、体臭効果は、強度（臭いがどの程度強いか）だけでなく、情緒価(emotional valence)（どの程度良いまたは悪い臭いであるか）によっても判断される。40

【0008】

心地良い体臭を得るために現在公知の手段は、基本的に、体臭自体を防ぐための香水、フレグランス、物質、および消臭剤の使用にある。さらに、不快な体臭を軽減させるための治療は、皮膚の細菌およびその皮膚上での分解活性を主に目的としている。したがって、臭汗症の場合、例えば、以下が推奨されている。

- ・頻繁な洗浄および下着の交換
- ・強力な臭いを放つ物質の rins のための石鹼または合成洗剤の頻繁な適用
- ・消臭剤の適用
- ・皮膚の細菌叢を減少および破壊する消毒薬または皮膚洗浄剤。

【0009】

上記手段の欠点は、適用量が多いほどより皮膚炎を引き起こし、赤みおよび痒みを伴う不快な湿疹様反応を引き起こし得る障壁としての皮膚機能障害を引き起こすことである。さらに、特に、消臭剤中の芳香物質は、長期にわたるアレルギーを引き起こし得る免疫学的アレルギー化を扇動する高いアレルギー誘発力を示す。

【0010】

例えば、汗腺チャネルの機械的な妨害を引き起こし、それによって発汗を抑制するための塩化アルミニウムなどの金属塩含有溶液の使用による発汗の抑制が推奨されている。しかし、これらおよび類似の治療によりしばしば望ましくない皮膚炎を引き起こすこともある。さらに、これらの治療は、上記の汗が無臭である特徴を考慮すれば体臭に直接影響を与えるのに適切ではなく、単に皮膚環境を間接的に変化させることができるだけである。10

【0011】

したがって、まとめると、全ての従来の手段は、体臭腺および体臭の改善のための処理の重要性とは無関係である。

【発明の開示】**【0012】**

したがって、本発明の問題は、臭汗症の治療薬の提供および体臭改善のための化粧手段の提供にある。

【0013】

特許請求の範囲で定義の主題によって問題が解決される。20

【発明を実施するための最良の形態】**【0014】**

本発明を、以下の図面で例示する。

【0015】

本発明の1つの態様は、臭汗症の予防または治療のための薬物の製造のためのボツリヌス毒素の使用に関する。さらなる態様は、体臭改善のための化粧薬剤の調製のためのボツリヌス毒素の使用に関する。

【0016】

したがって、本発明は、例えば、体臭の軽減（強度の減少）および改善（より心地良いと感じる）に関する体臭の新規の処理方法に関する。それにより、汗は無臭の流動物であるので単なる汗の分泌の減少についてではなく、認知可能かつ不快な臭いを発する腋窩または他の皮膚領域の臭いの特徴の変化に関する。30

【0017】

ボツリヌス毒素は、嫌気性条件下でボツリヌス菌によって産生される非常に強力な細菌毒素群である。サブタイプであるA型ボツリヌス毒素は、米国で1989年、ドイツで1991年および1993年から選択された神経筋疾患の治療のための薬物として承認されている。ドイツでは、A型ボツリヌス毒素は、商標Botox(登録商標)(販売者:Merz、Frankfurt、製造者:Allergan、Irvine Ca.、USA)および商標Dysport(登録商標)(販売者:Ispen-pharma、Ettlingen)を利用可能である。2001年から、サブタイプのB型ボツリヌス毒素を含むNeuroBloc(登録商標)(販売者:Elan Munich)と命名されたさらなる調製物が利用可能である。40

【0018】

薬理学、医薬品製造、ならびにボツリヌス毒素の多数の臨床適用は、技術文献に詳述されている[1、2]。ボツリヌス毒素の臨床効果は、アセチルコリン放出の遮断に起因する。したがって、伝達物質としてアセチルコリンを使用して全ての神経終末を遮断することができる。

【0019】

過剰な発汗（多汗症）治療におけるA型ボツリヌス毒素の首尾の良い適用は、技術文献に繰り返し記載されている[3]。対照的に、現在まで体臭への影響は知られていない。実際、科学文献において、ボツリヌス毒素の注射は体臭に影響を与えないという多汗症治療が考察されている[3]。50

【0020】

しかし、驚くべきことに、本発明者らは、臨床的所見において、多汗症の場合にボツリヌス毒素が有効であり、健常な被験体の体臭をさらに改善することができることを見出した。不快なまたは病理学的でさえある体臭の減少は、体臭の嫌悪感を低下するかせいぜい中性の体臭とするだけで、無関係な積極的な体臭を発しないので、後者は決して首尾の良い多汗症療法の必然的結果ではない。

【0021】

したがって、本発明の1つの態様は、体臭が周囲の人々に対して漸増的に肯定的かつより心地良い効果をそれぞれ示し、それにより、臭気認識が直接または間接的役割を果たす全ての人間関係において使用者に競争力を与えるという事実を導く物質の提供にある。

10

【0022】

この場合、野生型だけでなくその誘導体、断片、または種々の変化（例えば、化学修飾）したボツリヌス毒素の形態でボツリヌス毒素を使用することができる。ここで、「誘導体」は、ボツリヌス毒素のアミノ酸配列が置換、欠失、挿入、または付加を含み得ることを意味する。それにより、「断片」は、ボツリヌス毒素の一部が野生型ボツリヌス毒素の生物活性を示す限り、ボツリヌス毒素の所定の一部のみを使用することができることを意味する。

【0023】

好ましくは、ボツリヌス毒素を、皮内注射によって皮膚に移入する。例えば、急性皮下注射針および標準規格注射針（例えば、30ゲージ）のいずれかを備えたシリンジの使用によるか、任意の他の注射方法（例えば、高圧および無針注射(needleless injection)のいずれか）によってこれを行なうことができる。この注射方法により、例えば、処理すべき皮膚領域の0.5～5cmの距離に均一に分布される。他の注射方法（例えば、皮下または表皮内注射）もまた可能である。

20

【0024】

活性な薬剤が経皮吸収される限り、皮膚浸透を補助する添加物を含むか、または含まない適切な調製物（例えば、ゲル、クリーム、軟膏、スプレー）中のボツリヌス毒素の拡散物などの他の適用形態も適切である。同様に、微弱電流（イオントフォレシス）を適用するか、または適用しない水浴または潜在的溶媒(ulterior solvent)浴のそれぞれにより、活性な薬剤を皮膚上に適用するか、または皮膚中に導入することができる。

30

【0025】

好ましくは、ボツリヌス毒素の調製済み注射溶液を調製する。例えば、調製物Botox（登録商標）または調製物Dysport（登録商標）の1包装単位を滅菌生理食塩水溶液（例えば、1～10mlまたは自由に決定した体積）へ溶解させることによって、この溶液を調製することができる。あるいは、予め溶解された形態で利用可能な調製物Neurobloc（登録商標）を使用する。あるいは、ボツリヌス毒素の任意のサブタイプ（例えば、A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型）およびあらゆる点で変更されたこれらのボツリヌス毒素の誘導体、断片、または形態をそれぞれ使用する。あるいは、上記の適用様式の1つに適切であるいくつかのボツリヌス毒素サブタイプの組み合わせまたは他の物質および助剤との組み合わせをそれぞれ使用する。溶液中の活性な薬剤の濃度（マウス単位/mLで決定）を、それぞれの必要性および経験にしたがって自由に選択することができる。

40

【0026】

好ましくは、腋窩は治療に適切であるが、鼠径部、殿部、足などの任意の他の身体領域を治療することができる。また、任意の他の治療前または治療後の補助形態（例えば、皮膚の鎮痛クリームの塗布、冷却、もしくは浸漬(maceration)、または臭気を変化させるクリームもしくは軟膏の塗布、または任意の種類の他の外部適用）を、上記適用形態の1つと組み合わせることができる。

【実施例】**【0027】**

以下の実施例は例示に役立つが、本発明を制限すると誤解されない。

50

【0028】

[実施例1：事例(casuistics)]

腋窩から強い体臭を放つ患者に、2mlのNaClに溶解した50単位のBotox（登録商標）を、腋窩あたり10箇所の皮内注射点に分散させて投与した。1週間後、同一の衛生習慣によって患者の体臭の強度の有意な減少が検出された。

【0029】

[実施例2：パイロット研究]

書面形式での教授および黙諾の後に16人の被験者グループを試験した。各被験者に、消臭剤、香水、または香料入り石鹼などを使用しないこと、タマネギ、アスパラガス、またはニンニクを食しないこと、および3日間パートナーと性的または親密な接触をしないように依頼した。3日目に、各被験者に、白色のTシャツ（綿100%、洗濯済み）を正午から正午まで24時間着用するように依頼した。この後、Tシャツの脇の下を取り取り、空気を強く遮断するガラスフラスコに個別に入れた。これらを匿名で標識し、臭気試験サンプルとして参加者に進呈し、各参加者は誰に由来するのかを知らされずに全ての臭気試験サンプルの臭いをかいだ。この後、各参加者の両腋窩に片側あたり10箇所で注射治療を行った。それにより、片側に2mlの等張NaCl溶液に溶解した100単位のA型ボツリヌス毒素（Dysport（登録商標））が投与され、他方は2mlの等張生理食塩水が投与された。医師および参加者は共にどちら側が活性な薬剤またはコントロール溶液で処置されたか知らなかった（二重盲検）。1週間後、厳密に同一の条件下でTシャツ臭気試験を繰り返した。統計分析後、両側で高い有意差が見出された。コントロールと比較してボツリヌス毒素で処置した腋窩およびTシャツの切り抜きの臭気はそれぞれ低下し、不快感が低下し、より心地良くなった。

10

20

【0030】

[実施例3：パイロット研究]

56人の女性に、16人の無関係のドナーの臭気試験サンプルを評価するように依頼した。臭気試験サンプルの調製方法は、実施例2と同様である（すなわち、各ドナーから2サンプル（一方はボツリヌス毒素処置腋窩であり、他方は処置していない腋窩である）を採取した）。

【0031】

女性に、以下を評価するように依頼した。

30

1. 2つのサンプルのうちどちらがより心地良い匂いか（二重盲検アプローチ）？
2. 臭気の質はどの程度か（7段階評価、-3=非常に不快、0=中立、+3=非常に心地良い）？
3. 臭気はどのように説明されるか（選択される肯定的または否定的な形容詞が提示される（例えば、「花の香り」に対して「化膿した臭い」、「果実の香り」に対して「腐敗臭」））？
4. この臭気を認識した場合にどのように感じるか（9段階）？
5. この臭気を有するパートナーを持つことを想像することができるか？
6. この臭気に関するあなたの気持ちはどれに分類されるか？

【0032】

40

分析：名目上の測定点(nominal data point)の反復測定について、マクネマー²検定(McNemar²-test)を用いて一対比較(pair-wise comparison)を計算した。ボツリヌス毒素処置側の臭気は、より心地良いと非常に有意に感じられ($p < 0.001$)、これは直接比較および点スケールの両方で認められる。肯定的形容詞は、ボツリヌス毒素処置サンプルでより頻繁に非常に有意に使用された。女性は、ボツリヌス毒素処置サンプルの認識の場合に非常に有意に「より安心できる」と「より満足する」と感じ、彼女らはまた、非処置腋窩よりもボツリヌス毒素処置腋窩の臭気を有するパートナーを有することをより頻繁に非常に有意に想像し得る（それぞれ $p < 0.001$ ）。

【0033】

[引用文献]

50

- 1) Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS (2000): Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 43: 249-59
- 2) Munchau A, Bhatia KP (2000): Uses of botulinum toxin injection in medicine today. BMJ 320: 161-5
- 3) Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K (1998): Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin [see comments]. Arch Dermatol 134: 301-4
- 4) Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT (1989): Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. J Am Acad Dermatol 20: 713-726

【図面の簡単な説明】

10

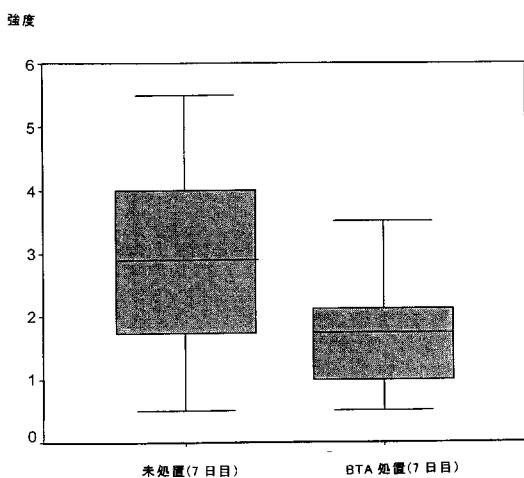
【0034】

【図1】図中のボツリヌス毒素での片側処置後の体臭の強度の評価を示す図である（0 = 認識可能な臭気なし、6 = 最大強度の臭気）。コントロール処置腋窩：n = 16、中央値2.88、SD = 1.43。A型ボツリヌス毒素処置腋窓：n = 16、中央値1.75、SD = 0.86。有意差（ウィルコクソン検定）：p = 0.02。BTAは、A型ボツリヌス毒素(botulinus toxin-A)を意味する。

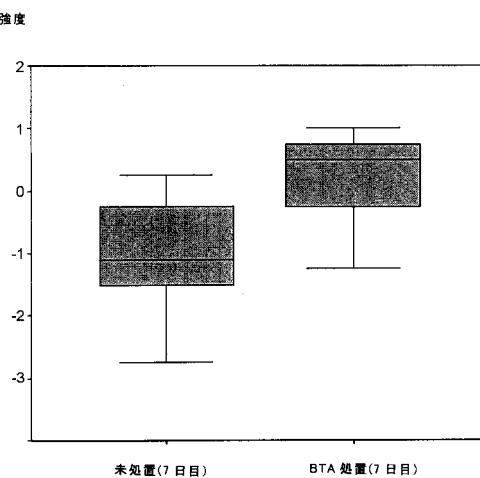
【図2】図中のボツリヌス毒素での片側処置後の体臭の品質の評価（価）の評価を示す図である（-3 = 非常に不快、+3 = 非常に心地良い）。コントロール処置腋窓：n = 16、中央値-1.13、SD = 0.89。A型ボツリヌス毒素処置腋窓：n = 16、中央値0.5、SD = 0.75。有意差（ウィルコクソン検定）：p = 0.001。BTAは、A型ボツリヌス毒素を意味する。

20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 ヘックマン,マルク
ドイツ連邦共和国, 82343 ペッキング, ヴァルトシュトラーセ 1

合議体

審判長 今村 玲英子

審判官 渕野 留香

審判官 荒木 英則

(56)参考文献 Cosmetics & Toiletries, 2000年, Vol. 115, No. 8, p 87 - 90

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAPLus(STN)、BIOSIS(STN)、REGISTRY(STN)、MEDLINE(STN)、EMBASE(STN)

A61K8/64,38/00

A61P17/00

A61Q15/00