(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4903694号
(P4903694)

(45)発行日　平成24年3月28日(2012.3.28)　(24)登録日　平成24年1月13日(2012.1.13)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/19	(2006.01)	A61K	31/19	
A61P 9/10	(2006.01)	A61P	9/10	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	9/10	101
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	29/00	101
A61P 17/06	(2006.01)	A61P	19/02	

請求項の数 1　(全 4 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-517152 (P2007-517152)
(86)(22)出願日　平成17年6月17日 (2005.6.17)
(65)公表番号　特表2008-503517 (P2008-503517A)
(43)公表日　平成20年2月7日 (2008.2.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/006533
(87)国際公開番号　WO2006/000339
(87)国際公開日　平成18年1月5日 (2006.1.5)
審査請求日　平成20年5月14日 (2008.5.14)
(31)優先権主張番号　MI2004A001279
(32)優先日　平成16年6月24日 (2004.6.24)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(73)特許権者　502198548
ポリケム・ソシエテ・アノニム
ルクセンブルグ国，エル－１５２６　ルクセンブルグ，ヴァル・フルーリ　５０
(74)代理人　110000202
新樹グローバル・アイピー特許業務法人
(72)発明者　ゴッビ，ローザ
イタリア，イ－２２０７３　フィーノ　モルナスコ（コモ），ヴィア　ヴォルタ，４，コンプレンション　デル　ゴルフ　クラブ　モンティセロ

審査官　三輪　繁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗血管形成作用を有する医薬の製造のためのトリフルオロ酢酸カルシウムの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
アテローム動脈硬化性プラーク、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、酒さ、ケロイドの治療用医薬の製造のためのトリフルオロ酢酸カルシウムの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、抗血管形成作用を有する医薬の製造のためのトリフルオロ酢酸カルシウムの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
抗血管形成は、既存の毛細血管及び小静脈の一部である血管の内皮細胞の活性化によって、血液循環とつながる新たな血管を形成することの先駆けとなる方法である。血管形成の刺激に対する応答において、内皮細胞は血管周囲の空間に移動し、そこでそれらは増殖し、新たな血管を形成する。
大人では、内皮細胞は非常に遅い代謝回転を示し、血管形成は、例えば、創傷回復及び女性の生殖系（排卵、月経、移植及び妊娠）の周期的プロセス等の生理的条件に制限される。組織代謝の要求に関する限り、生理的血管形成は厳しくコントロールされ、短い期間活性化され、次いで、すぐに阻害される。
【０００３】

また、血管形成は、人間の多くの病的症状の「共通点」である。それはアテローム動脈硬化性プラークの血管新生、その不安定性の促進及びとトロンビンの形成に、慢性関節リウマチ及び乾癬に由来する組織の損傷に、糖尿病性網膜症の発症に、並びに固形腫瘍の発症に、実際に関与している。特に、血管新生がない場合、腫瘍は、２、３ｍｍを越えて成長することはできないと確認されている。さらに、腫瘍血管形成は、腫瘍の浸潤及び転移拡散を促進する。

欧州特許第１４２３１３１号は、トリフルオロ酢酸カルシウムが及びその関連カルシウム塩は、動物の実験的なモデルにおいて腫瘍成長を阻害し、インビトロにおいて、固形腫瘍細胞に対して細胞毒性活性を示す。

【発明の開示】

【０００４】

トリフルオロ酢酸カルシウム及びその塩が、欧州特許１４２３１３１号において開示され、さらに、固形腫瘍細胞に対する細胞毒性及び抗腫瘍活性に加えて、意外にも、顕著な抗血管形成活性を有することが今見出された。

【０００５】

血管形成のトリフルオロ酢酸カルシウムの作用は、マトリゲルの皮下注入によって誘発される血管形成のマウスモデルで明らかにされた。マトリゲルは、４℃で液体、３７℃で固体であり、そのため、前血管形成（pro-angiogenetic）の刺激は、マトリゲルと混合し、接種することができる。このプロトコルでは、選択された血管形成の要因は、内皮成長因子（ＶＥＧＦ）であり、文献（Bussolati B, Altered angiogenesis and survival in human rumor- derived endothelial cells. FASEB J. 2003; Bussolati B, Vascular endothelial growth factor receptor- 1 modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis via nitric oxide. Am J Pathol. 2001）に記載されているように、１６Ｕ／ｍｌヘパリンと共にマトリゲルに加える。

【０００６】

次いで、トリフルオロ酢酸カルシウムを、２または４μｇ／マウス（０．２ｍｇ／Ｋｇ）の用量で、隔日（２、４、６日目）に腹腔内に、マトリゲルの投与前３０分に投与した。７日後、動物を屠殺し、マトリゲルプラグを組織学的試験のために取り出した。血管形成を、血管で被覆される面積の割合をコンピュータ支援形態測定分析によって評価した。

【０００７】

図１は、ＶＥＧＦ＋トリフルオロ酢酸カルシウムを、隔日、２μｇ／マウス（ｎ＝４）及び４μｇ／マウス（ｎ＝８）で、マウスに対して投与した場合（ＶＥＧＦ単独（ｎ＝８）と比較して）の血管形成の減少を示す。Ｐ<０．００１

著しい血管形成が、予想通り、ＶＥＧＦ（４０ｎｇ／ｍｌ）を含むマトリゲルプラグで、予想通り観察された。ＶＥＧＦの作用は、トリフルオロ酢酸カルシウムで処置されたマウスで激減した。この強い抗血管形成作用は、早くも肉眼的に観察することができ、組織学的に確認することができた。形態測定分析は、トリフルオロ酢酸カルシウム２μｇ／マウスの用量で４０％以上、４μｇ／マウスの用量で８０％以上の血管形成の減少を示した。

【０００８】

トリフルオロ酢酸カルシウムは、内皮増殖に及ぼす明白な阻害作用を有する。さらに、トリフルオロ酢酸カルシウムは、少なくとも部分的に、１つの内皮細胞へのカルシウム流入に関して通常の内皮成長因子の作用をブロックすることができる。

これらのデータは、トリフルオロ酢酸カルシウムが成長因子による刺激に対する内皮細胞の反応を阻害することができることを示唆し、カルシウムチャネルを通してメッセージ伝達に作用するようである。

【０００９】

しかし、本発明は、これまたは他のいかなる作用メカニズムに限定されることを意図しない。

従って、トリフルオロ酢酸カルシウムは、血管形成の阻害が必要であるか、適切である

病態の治療のために、適当な医薬組成物の形態で、良好に使うことができる。その病態の例は、上記のように、アテローム動脈硬化性プラーク、慢性関節リウマチ、乾癬、糖尿病性網膜症、酒さ、ケロイド及び血管新生のための他病気又は皮膚無感覚症（inaesthetisms）を含む。さらに、トリフルオロ酢酸カルシウムは、固形腫瘍の発症を防止する抗転移（antimetastatic）剤として有効であるかもしれない。

【００１０】

想定される治療用途のために、トリフルオロ酢酸カルシウムは、経口、局所、経皮、非経口（皮下、筋肉内又は静脈内）経路によって、欧州特許第１４２３１３１号に記載されたのと同様の用量で、例えば、２０～１００ｍｇ／ｋｇ（経口及び非経口経路）又は２．５～１０％（局所製剤）の濃度範囲で、投与されるであろう。

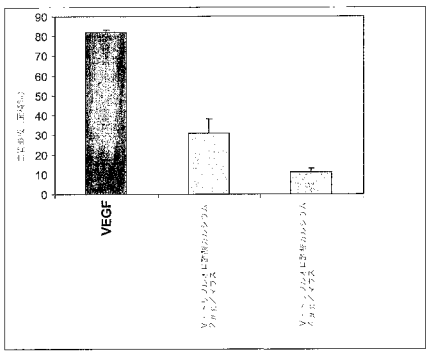
トリフルオロ酢酸カルシウムは、補完的であるか、いずれにしろ有効な活性を有する他の活性成分と、任意に組み合わせられるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】マウスに対して投与した場合の血管形成の減少を示すグラフである。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
Ａ６１Ｐ	***27/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/06
Ａ６１Ｐ	***3/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	27/02
Ａ６１Ｐ	***17/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/10
			Ａ６１Ｐ	17/02

(56)参考文献　国際公開第０３／００６０３１（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A61K 31/19
A61P 3/10
A61P 9/10
A61P 17/02
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 27/02
A61P 29/00
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)