

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6803849号
(P6803849)

(45) 発行日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(24) 登録日 令和2年12月3日(2020.12.3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 36/48 (2006.01)	A 6 1 K 36/48
A 6 1 K 36/70 (2006.01)	A 6 1 K 36/70
A 6 1 K 36/195 (2006.01)	A 6 1 K 36/195
A 6 1 K 36/315 (2006.01)	A 6 1 K 36/315
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404

請求項の数 8 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-552869 (P2017-552869)	(73) 特許権者	500247183
(86) (22) 出願日	平成28年4月8日(2016.4.8)		ガルデルマ・ソシエテ・アノニム
(65) 公表番号	特表2018-510892 (P2018-510892A)		スイス・CH-1000・ローザンヌ・3
(43) 公表日	平成30年4月19日(2018.4.19)		0・グレ・アヴニュ・グラエッターパイユ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/057769		・1・ワールド・トレード・センター
(87) 国際公開番号	W02016/162488	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成28年10月13日(2016.10.13)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成31年2月14日(2019.2.14)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	15163067.0		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成27年4月9日(2015.4.9)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	フィリップ・アンドレ
			フランス・06530・ペメナード・アヴ
			ニュ・デ・テルム・126

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を用いたアトピー性皮膚炎の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アトピー性皮膚炎の処置における使用のための、インジゴナチュラリスの抽出物を含む医薬組成物又は化粧品組成物であって、前記インジゴナチュラリスの抽出物が、インジルピンを抽出物の少なくとも65% w/wの量で含む、医薬組成物又は化粧品組成物。

【請求項 2】

インジゴナチュラリスの抽出物が、インジルピンを抽出物の65%~90% w/wの量で含む、請求項 1 に記載の医薬組成物又は化粧品組成物。

【請求項 3】

アトピー性皮膚炎の局所的処置用である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物又は化粧品組成物。

【請求項 4】

アトピー性皮膚炎の処置における使用のための、インジルピンを抽出物の少なくとも65% w/wの量で含むインジゴナチュラリスの抽出物。

【請求項 5】

インジルピンを抽出物の65%~90% w/wの量で含む、請求項 4 に記載のインジゴナチュラリスの抽出物。

【請求項 6】

アトピー性皮膚炎の処置における局所的使用のための、請求項 4 又は 5 に記載のインジゴナチュラリスの抽出物。

【請求項7】

インジゴナチュラリスの抽出物と、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、又はホスホジエステラーゼ阻害剤とを含む医薬組成物又は化粧品組成物であって、前記インジゴナチュラリスの抽出物が、インジルピンを抽出物の少なくとも65% w/wの量で含む、医薬組成物又は化粧品組成物。

【請求項8】

前記インジゴナチュラリスの抽出物が、インジルピンを抽出物の65%～90% w/wの量で含む、請求項7に記載の医薬組成物又は化粧品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本願は、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の使用、特にアトピー性皮膚炎及び任意の形態の湿疹の処置のための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アトピー性皮膚炎(AD)は、掻痒感、並びに典型的な形態及び分布を有する紅斑性の斑点(パッチ)及び局面(プラーク)により臨床的に特徴付けられる炎症性皮膚変化に関連する、一般的な慢性的、再発性の皮膚疾患である。Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1980;92(Suppl):44-7を参照されたい。この疾患は、大部分のAD患者で幼年期に現れ、報告されている小児の有病率は、17%～20%である (Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. Clin Dermatol 2003;21(2):109-15参照)。成人もADに罹患する(成人の2～10%)。

20

【0003】

およそ60%のADの対象が生後1年以内に発疹を経験し、5歳までに90%が発疹を経験する。ADは、再発性の経過をたどることがあり、強い掻痒感、苔癬化、及び重度の皮膚の乾燥といった症状の発現、並びに皮膚感染へのかかりやすさを特徴とすることができる。ADは、血清免疫グロブリン(IgE)レベルの上昇及び/又はアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、若しくは喘息等の関連するアトピー性疾患の既往歴若しくは家族歴と関連している場合が多い。ADを管理するための最も一般的な治療法は、コルチコステロイド処置である；しかし、これらの治療法は、全ての患者に完全に有効であるわけではない。加えて、特に小児では、副作用の懸念もあり、そのため患者及び家族は補完的及び/又は代替的処置を探し求めている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1980;92(Suppl):44-7

【非特許文献2】Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. Clin Dermatol 2003;21(2):109-15

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、アトピー性皮膚炎を処置するための代替的薬物を開発する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物がアトピー性皮膚炎の処置、より特定すればアトピー性皮膚炎及び任意の形態の湿疹の局所的処置に特に有効であることが見出されている。

【0007】

本願は、アトピー性皮膚炎の処置に有効である、インジゴナチュラリス又はインジゴ産

50

生植物の抽出物に関する。インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を、アトピー性皮膚炎の処置のための単独の治療法として用いることができる。

【0008】

一態様において、本願は、アトピー性皮膚炎の処置のための、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を含む医薬的組成物又は化粧品組成物を提供する。

【0009】

抽出物は、インジルビン(indirubin)を、抽出物の少なくとも65% w/w、例えば、抽出物の65%~90% w/wの量で含んでもよい。抽出物は、インジゴ(indigo)を、抽出物の0.1%~15% w/wの量でさらに含んでもよく、別のさらなる実施態様において、抽出物は、インジゴを抽出物の0.1%~15% w/wの量で、トリプタントリン(tryptanthrin)及び/又はチン

10

【0010】

上述のとおり、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を用いたアトピー性皮膚炎の処置が特に有効であるので、処置された対象は他の標準的な治療法、例えばコルチコイド又はカルシニューリン阻害剤治療を必要としない可能性がある。

【0011】

別の態様において、本発明は、アトピー性皮膚炎を処置するための医薬の調製におけるインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の使用を提供する。

【0012】

さらに別の態様において、本発明は、アトピー性皮膚炎を処置するためのインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を提供する。

20

【0013】

またさらに別の態様において、本発明は、治療有効量のインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を、それを必要とする対象(例えばヒト)に投与する工程を含む、アトピー性皮膚炎を処置する方法を提供する。

【0014】

インジゴナチュラリス抽出物又はインジゴ産生植物抽出物は、出発材料としてのインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物若しくはインジゴ含有植物から得られる任意の抽出物を含む。

【図面の簡単な説明】

30

【0015】

【図1】図1は、患者A - 実施例16 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン、6週目、及び12週目に撮影した、頸部(A)、左腕肘前窩(B)、及び左前腕(C)の写真。

【図2】図2は、患者B - 実施例16 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び2週目に撮影した、耳垂(A)、左腕肘前窩(B)の写真。

【図3】図3は、患者C - 実施例16 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び2週目に撮影した、耳垂(A)、左腕肘前窩(B)の写真。ベースライン及び8週目に撮影した、左腕肘前窩(A)、胸部(B)、及び背部(C)の写真。

40

【図4】図4は、患者D - 実施例16 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び4週目に撮影した、頸部(A)、右腕肘前窩(B)、及び体幹(C)の写真。

【図5】図5は、患者E - 実施例16 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び2週目に撮影した、背部(A)及び右腕肘前窩(B)の写真。

【図6】図6は、患者A - 実施例17 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び7週目に撮影した、右頸部(A)、肘前窩(B)、左腋窩(C)、及び膝窩(D)の写真。

50

【図7】図7は、患者B - 実施例17 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン、12週目、及び11ヶ月目に撮影した、額及び頸部(A)、耳及び生え際の周囲(B)、及び臀部(C)の写真。

【図8】図8は、患者C - 実施例17 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び7週目に撮影した、左頸部、耳及び生え際の周囲(A)、後部頸部(B)、左肘前窩(C)、及び左手背(D)の写真。

【図9】図9は、患者D - 実施例17 - について、実施例10に記述したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いた処置後の、皮膚病変の外観の臨床的改善を示す。ベースライン及び12週目に撮影した、額(A)及び脚部(B)の写真。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本願明細書において何らかの先行技術文献(刊行物)が参照される場合、そのような参照は、その刊行物が当該分野の一般常識の一部を形成しているということの承認を構成しないことが理解されるべきである。

【0017】

インジゴナチュラリス(*Indigo Naturalis*)は、青黛(*Qingdai*)としても知られ、インジゴフェラ・ティンクトリア(*Indigofera tinctoria*) L.、パフィカカンサス・クシシア(*Baphicacanthus cusia*) (Nees) Bremek (異名 ストロビランテス・クシシア(*Strobilanthes cusia*) (Nees))、ペルシカリア・ティンクトリア(*Persicaria tinctoria*) (Aiton) Spach. (異名 ポリゴナム・ティンクトリウム(*Polygonum tinctorium*) Aiton, P. ティンクトリウム Lour.)、及びイサティス・ティンクトリア(*Isatis tinctoria*) L. (異名 イサティス・インジゴティカ(*Isatis indigotica*) Fort.)、及び/又はストロビランテス・フォルモサヌス(*Strobilanthes Formosanus*)を含む1種以上のインジゴ含有植物より得られる。全植物又は少なくともその一部、例えば植物葉及び/又は茎に由来していてもよい。収穫及び回収の後、例えば発酵により、処理されてもよい。インジゴナチュラリスは、通常は濃い青色の粉末である。インジゴ含有又はインジゴ産生植物から、NaOH又はKOHの水性溶液を用いて得られ、アルカロイド(その中にはインジゴ及びインジルピンが存在する)を含むおよそ5~15%の有機化合物、並びに炭酸カルシウム及び水酸化カルシウム等の85~95%の無機化合物の混合物に相当する。

【0018】

本願明細書において用いられるインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、インジゴナチュラリスからの抽出物、又は1種以上のインジゴ含有植物若しくはインジゴ産生植物の葉及び/若しくは茎(若しくはその一部)からの抽出物を指し、抽出は、1種以上の有機溶媒、1種以上の非有機溶媒、又はこれらの組合せを用いて行ってもよい。抽出物は、(インジゴナチュラリスに存在するよりも高いw/wパーセンテージを有する)少なくとも1種の強化(濃縮)成分、例えばトリプタントリン、イサチン(isatin)、インジルピン、インジゴ、又はチンダイノンを含んでもよい。抽出物は、固体、液体、又はその間の任意の形態(例えば半固体)であってよい。

【0019】

特定の実施態様において、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、インジルピンが強化されており、例えば抽出物は、インジルピンを抽出物の少なくとも65%、例えば、抽出物の65%~90% w/wの量で含有してもよい。抽出物は、インジゴを、抽出物の0.1%~15% w/wの量でさらに含有してもよい。また、抽出物は、トリプタントリン及び/又はチンダイノンも、各々0.1~5% w/wの量で含んでもよい。

【0020】

インジゴナチュラリス抽出物又はインジゴ産生植物抽出物の一例は、酢酸エチル抽出物(EA-抽出物)であり、本願の実施例2により例示されるように調製してもよい。抽出物中の各成分の含有量は変動し得る。一例として、抽出物は、インジルピンを抽出物の少なく

10

20

30

40

50

とも65% w/w、例えば、抽出物の65%~90% w/wの量で含有してもよい。抽出物は、インジゴを、抽出物の0.1%~15% w/wの量でさらに含有してもよい。また、抽出物は、トリプタントリン及び/又はチンダイノンも、それぞれ0.1~5% w/wの量で含んでもよい。

【0021】

インジゴナチュラリス抽出物のさらなる例は、油抽出物、特にオリーブ油抽出物である。油抽出物は、US8784905に開示されている方法により調製することができる。より具体的には、インジゴナチュラリスの油抽出物は、インジゴナチュラリス粉末を加熱しながら油で抽出する工程を含み、場合によりその後ろ過による精製処理を行う方法により得られる、インジゴナチュラリスの油抽出生成物である。より好ましくは、前記方法において、油抽出生成物は、精製処理が低減されたインジゴ含有量を有する後に、得られる。前記方法において、インジゴナチュラリス粉末を抽出する工程は、より好ましくは155 を超えない上昇させた温度で行い、好ましくは100 ~ 155 の範囲の温度で行う。前記方法において用いられる油は、好ましくは、植物油、動物油、鉱油、及びこれらの組合せから成る群から選択される。より好ましくは、油は植物油であり、オリーブ油、綿実油、ゴマ油、ヒマワリ油、ピーナッツ油、コムギ胚芽油、ダイズ油、ホホバ油、月見草油、ヤシ油、パーム油、スイートアーモンド油、アロエ油、アンズ核油、アボカド油、ルリジサ種子油 (borage oil)、麻種子 (ヘンプシード) 油、マカデミアナッツ油、ローズヒップ油、ペカン油、ヘーゼルナッツ油、サザンカ油、コメヌカ油、シアバター、コーン油、ツバキ油、ブドウ種子油、カノラ油、ヒマシ油、及びこれらの組合せから成る群から選択することができる。油抽出物中の各成分の含有量は変動し得る。一例として、抽出物は、インジギルピンを抽出されたアルカロイドの総量の少なくとも65% w/w、例えば、抽出されたアルカロイドの総量の65%~90% w/wの量で含有してもよい。抽出物は、インジゴを、抽出されたアルカロイドの総量の0.1%~15% w/wの量でさらに含有してもよい。また、抽出物は、トリプタントリン及び/又はチンダイノンも、抽出されたアルカロイドの総量の各々0.1~5% w/wの量で含有してもよい。

【0022】

インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の別の例は、以下の：

a) 抽出工程：インジゴナチュラリス、又はインジゴフェラ・ティンクトリア L.、パフィカカンサス・クシヤ (Nees) Bremek (異名 ストロピランテス・クシヤ (Nees))、ペルシカリア・ティンクトリア (Aiton) Spach. (異名 ポリゴヌム・ティンクトリウム Aiton、P. ティンクトリウム Lour.)、及びイサティス・ティンクトリア L. (異名 イサティス・インジゴティカ Fort.)、及び/又はストロピランテス・フォルモサヌスから成る群から好ましくは選択される、1種以上のインジゴ含有植物若しくはインジゴ産生植物の葉及び/若しくは茎を、第一の極性溶媒又は中程度の極性溶媒を用いて抽出し、抽出の混合物を得る工程；

b) 濾過工程：抽出の混合物を濾過して濾液を得る工程；

c) 濃縮工程：濾液を濃縮して粗抽出物を得る工程；

d) 洗浄工程：粗抽出物を、無極性溶媒と場合により第二の極性溶媒とで洗浄して、洗浄混合物を得る工程；並びに

e) 濾過工程：洗浄混合物を濾過し、場合により例えば従来技術の乾燥方法による乾燥工程の後に、精製抽出物を得る工程を含む方法により調製される抽出物である。

【0023】

特定の実施態様において、濃縮工程c)から得られた粗抽出物は、精製抽出物を得るまで、以下の手順に少なくとも1サイクル供される：粗抽出物を溶媒により洗浄し(工程d)、濾過して(工程e)精製抽出物を生成し、場合により続いて乾燥工程を行う。特定の実施態様によれば、洗浄工程d)及び濾過工程e)を1サイクルのみ行って精製抽出物を得る。1より多いサイクルを適用する場合、洗浄のために同一の又は異なる溶媒を用いることができる。さらに、粗抽出物を溶媒を用いて還流下で洗浄することができ、混合物を室温まで冷却してその後に濾過し、精製抽出物を生成することができ、場合により続いて乾燥工程を

行う。

【0024】

好ましい実施態様において、2回のサイクルを行う。特に、濃縮工程c)により得られた粗抽出物を、無極性溶媒、好ましくはヘキサンで洗浄し(工程d)、濾過し(工程e)、場合によりその後乾燥工程を行う。ヘキサン抽出物を、その後有機極性溶媒、好ましくはエタノールにより洗浄し(工程d)、その後濾過して(工程e)、精製抽出物を得、場合により続いて乾燥工程を行う。

【0025】

場合により、微粉化工程を工程e)の後に行い、それにより25~35 μmの間、好ましくは約30 μmの粒径を有する精製抽出物を提供する。

10

【0026】

好ましい実施態様において、精製抽出物を、以下から成る工程を含む方法により調製してもよい：a) (i)抽出溶媒、すなわち極性又は中程度に極性の溶媒(例えばアルコール又は酢酸エチル)を、インジゴナチュラリス粉末に加えて混合物を生成する工程；(ii)混合物を一定時間(例えば30分間、1時間、2時間)加熱及び攪拌する工程；b) (iii)加熱した混合物を熱い間に濾過して不溶性の副生成物を取り除き、濾液を生成する工程；c) (iv)濾液を濃縮して粗抽出物を生成する工程；d) (v)洗浄溶媒(例えば水、非極性及び/若しくは極性溶媒又はこれらの混合物)を粗抽出物に加えて洗浄混合物を生成する工程；(vi)洗浄混合物を一定時間(例えば30分間、1時間、2時間)加熱及び攪拌する工程；e) (vii)洗浄混合物を、例えば室温(例えば18~35)で濾過して精製抽出物を回収する工程；場合により(viii)精製抽出物中のインジゴピンの量(% w/w)が、HPLC法により測定して、5% (w/w)より多く、好ましくは65% (w/w)より多くなるまで、工程(v)~(vii)を繰り返す工程、及び場合により(ix)従来の方法(例えば風乾、凍結乾燥)に従って残渣を乾燥して乾燥抽出物を得る工程。工程(v)及び(viii)中の洗浄溶媒は、同一であっても異なってもよい。

20

【0027】

より好ましい実施態様において、精製抽出物は：

- a) インジゴナチュラリスを、エタノールを用いて還流で2~8時間、抽出する工程、
- b) 混合物を65 以上の温度で濾過して濾液を得る工程、
- c) 濾液を濃縮して粗抽出物を得、溶媒及び溶媒に依然として存在している最後の成分を完全に除去するために前記粗抽出物を場合により(水を加えて)濾過し、乾燥させる工程、
- d) (i)粗抽出物を、ヘキサンで、50 以上の温度で15~60分間洗浄する工程、
(ii)工程d) (i)で得られた混合物を室温で濾過して生成物を得、これを場合によりエタノール及び水ですすぐ工程
(iii)工程d) (ii)で得られた生成物を、エタノールを用いて還流で洗浄する工程、及び
- e) 工程d)で得られた洗浄混合物を室温で濾過し、生じた生成物を80 未満の温度で乾燥させて抽出物を得、これを場合により微粉化する工程を含む方法により調製される。

30

【0028】

別の好ましい実施態様において、最後の工程で精製抽出物が微粉化される場合、粒径はおよそ99%が25~35 μmの範囲、好ましくは約30 μmである。

40

【0029】

本願明細書において用いられる「約」又は「およそ」は、当業者に理解されるものであり、用いられる文脈においてある程度変動する。それが用いられる文脈から考えて当業者に明確でない用語の使用がある場合、「約」又は「およそ」は、特定の用語の最大プラス又はマイナス20%、好ましくは10%を意味する。

【0030】

本願明細書において用いられる用語「精製抽出物」は、前記精製抽出物を調製するための方法において用いられた水及び/又は溶媒を10% (w/w)未満含有する、固体、半固体、又

50

は油性の抽出物を指す。精製抽出物は、より好ましくは、青黛又はインジゴナチュラリスと比較して、アルカロイド（その中にはインジゴ、インジルピン、トリプタントリン、及び/又はチンダイノンが存在する）を含む、好ましくはインジルピンが強化された、増加した有効成分の量を特徴とする。より具体的には、本発明に係る精製抽出物は、少なくとも60%、又はより好ましくは65% (w/w)より多い、インジゴ、インジルピン、トリプタントリン、及び/又はチンダイノンを含む有効成分を含有する。

【0031】

本願明細書において用いられる用語「粗抽出物」は、精製抽出物を調製するための方法において用いられた水及び/又は溶媒を15% (w/w)未満（例えば5～15%、5～10%）含有する、固体、半固体、又は油性の抽出物を指す。粗抽出物は、精製抽出物ほどは青黛又はインジゴナチュラリスと比較してインジルピンが強化されていない。粗抽出物は、本発明に係る濃縮工程c)により得られる。濃縮工程は、より具体的には、方法中で用いられた水及び/又は溶媒を取り除き、それにより、インジゴ、インジルピン、トリプタントリン、及び/又はチンダイノンを含む、抽出物中に存在する有効成分を濃縮するように、濾液を（例えば減圧の）濃縮器に送液することにより行われる。

10

【0032】

本願明細書において用いられる「1サイクル」は、連続して1回行われる、洗浄工程d)及び濾過工程e)の2つの工程を指す。本願明細書において用いられる「2サイクル」は、連続して2回行われる、洗浄工程d)及び濾過工程e)の2つの工程を指す。

【0033】

特定の実施態様によれば、本発明に係るインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、上で規定した油抽出物であるか、又は、工程(a)～(e)を含み、上述の特定の実施態様の1つを場合により含む、上で詳述した方法により得られる、インジゴナチュラリス若しくはインジゴ産生植物の抽出物である。

20

【0034】

本願明細書において用いられる、治療的有効量は、概して治療的有用性（例えば、アトピー性皮膚炎の疾患、障害、又は症状の改善、緩和、又は治癒）を患者にもたらすインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の用量レベルを指す。

【0035】

また、本発明は、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を含有する、アトピー性皮膚炎を治療するための組成物も提供する。特定の実施態様によれば、組成物は、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を唯一の有効成分として含む。インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、さらなる製剤化を行うことなく用いられてもよいし、又は抽出物を含む医薬組成物若しくは化粧品組成物に含まれてもよい。

30

【0036】

抽出物は、インジルピンを、抽出物の少なくとも65% w/w、例えば、抽出物の65%～90% w/wの量で含んでもよい。抽出物は、インジゴを、抽出物の0.1%～15% w/wの量でさらにも含んでもよく、また、別のさらなる実施態様において、抽出物は、インジゴを抽出物の0.1%～15% w/wの量で、並びにトリプタントリン及び/又はチンダイノンを各々0.1～5% w/wの量で、含んでもよい。

40

【0037】

本発明の組成物、方法、又は使用は、単独で（すなわち現在の処置の代替で）用いてもよいし、又は現在の処置（例えば、コルチコイド又はカルシニューリン阻害剤又はホスホジエステラーゼ阻害剤（PDE4/PDE7））と組み合わせて用いて、これらの有効性を改善してもよい。

【0038】

一実施態様において、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、唯一の有効成分として（例えば単独療法として）用いられる。この実施態様によれば、組成物は、好ましくはインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を唯一の有効成分とし

50

て含む。

【0039】

別の実施態様において、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物は、少なくとも1つの他の治療法と、例えば少なくとも1種のコルチコイド又はカルシニューリン阻害剤と組み合わせて用いることができる。

【0040】

一実施態様において、本発明の方法及び使用は、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物と組み合わせて、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、又はホスホジエステラーゼ阻害剤も含むことができる。

【0041】

一実施態様において、上述の組成物は、インジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物と組み合わせて、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、又はホスホジエステラーゼ阻害剤も含むことができる。

【0042】

本願に係るコルチコステロイドには、モメタゾン、フルチカゾン、クロベタゾン、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリウムシノロン、アルファ-メチルデキサメタゾン、デキサメタゾン-ホスフェート、ベクロメタゾンジプロピオネート、アルクロメタゾン、クロベタゾール吉草酸エステル(クロベタゾールバレレート)、クロベタゾールジプロピオネート、デソキシメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノロン(fluocinolone)、フルオシノニド、ハロベタゾール、デソニド、酢酸デオキシコルチコステロン(desoxycorticosterone acetate)、デキサメタゾン、ジクロリゾン、ジフロラゾン二酢酸塩(deflorason ediacetate)、吉草酸ジフルコルトロン(ジフルコルトロンバレレート)、フルアドロノロン、フルクラロンアセトニド、フルドロコルチゾン、フルメタゾンピバル酸エステル(フルメタゾンピバレート)、フルオシノロンアセトニド、フルオシオニド、フルコルチンブチルエステル、フルコルトロン、フルプレジデン(フルプレジリデン)アセテート、フルランドロノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン(ヒドロコルチゾンアセテート)、ヒドロコルチゾン酪酸エステル(ヒドロコルチゾンブチレート)、メチルプレドニゾロン、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、ジフルオロゾンジアセテート、フルラドレナロンアセトニド、メドリゾン、アムシアフェル、アムシナフィド、ベタメタゾン及びそのエステル、クロルプレドニゾンアセテート、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルニゾリド、フルオロメタゾン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン(ヒドロコルチゾンバレレート)、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ベクロメタゾン、トリウムシノロン、並びにこれらの混合物が含まれるが、これに限定されない。

【0043】

本願に係るカルシニューリン阻害剤には、タクロリムス又はピメクロリムスが含まれるが、これに限定されない。

【0044】

本発明の医薬組成物は、当業者に周知の技術を用いて局所又は経口投与のための適切な剤形に製剤化されてもよい。医薬組成物は、製剤の分野で広く採用されているもの等の医薬的に許容される担体を追加的に含むことができる。例えば、医薬的に許容される担体には、以下の剤の1種以上を含んでもよい：オリーブ油、オリーブ油(精製)、綿実油、ゴマ油、ヒマワリ油、ピーナッツ油、コムギ胚芽油、ダイズ油、ホホバ油、月見草油、ヤシ油、パーム油、スイートアーモンド油、アロエ油、アンズ核油、アボカド油、ルリジサ種子油、麻種子油、マカデミアナッツ油、ローズヒップ油、ペカン油、ヘーゼルナッツ油、サザンカ油、コメヌカ油、シアバター、コーン油、ツバキ油、ブドウ種子油、カノラ油、ヒマシ油、及びこれらの組合せ等の溶媒、好ましくはオリーブ油(精製)、乳化剤、懸濁化剤、分解剤、結合剤、賦形剤、安定化剤、キレート剤、希釈剤、ゲル化剤、増粘剤、例

10

20

30

40

50

えばミツロウ及び/又はワセリン、防腐剤、滑沢剤、吸収遅延化剤、リポソーム 抗酸化剤、例えばブチルヒドロキシトルエン又はブチルヒドロキシアニソール等。医薬組成物に適した局所製剤は、エマルジョン、ゲル、軟膏、クリーム、パッチ、塗布剤 (embrocation)、エアロゾル、スプレー、ローション、セラム、ペースト、フォーム、又は滴下剤 (drop) であってもよい。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、本願に係る抽出物と、当該分野で周知かつ一般的に用いられるもの等のベースとを混合することにより、外用剤に製剤化される。

【0045】

特定の実施態様によれば、本発明の組成物、方法、又は使用は、アトピー性皮膚炎の局所的処置に適している。

10

【0046】

いくつかの実施態様において、本願に係る医薬組成物の用量及び投与の頻度は、以下の因子に応じて変動し得る：処置する疾患の重症度、投与の経路、並びに処置する対象の体重、年齢、身体状態、及び応答。さらなる又は追加的な実施態様において、抽出物の量は、約0.001~約1000 mg/体重(kg)/日(体重1kg当たり1日のmg)、例えば、約0.01~約500、300、又は100 mg/体重(kg)/日の範囲で投与される。さらなる又は追加的な実施態様において、投与は、毎日、又はさらには必要であれば1日複数回行うことができる。例として、本発明の抽出物を、週に1回、2回、3回、4回、5回、若しくは6回、若しくはそれ以上、又は1日1回、2回、3回、若しくは4回、若しくはそれ以上、投与することができる。処置の継続期間は、変動してもよく、対象の重症度に依存する。例えば、1週間~数ヶ月間(例えば2、3、4、5、6、又は7週間から12、18、24、30、又は36週間)、続いてよい。

20

【0047】

また、本発明は、抽出物を含む化粧品組成物も提供する。組成物は、化粧料的又は皮膚科学的に許容される担体又は媒体を含む、局所適用に適応した形態で存在してもよい。「化粧料的又は皮膚科学的に許容される」とは、毒性、不耐容(過敏症)、不安定性、アレルギー反応等の危険をもたらすことのない、皮膚又はヒトの皮膚付属器と接触する使用に適した媒体を意味する。化粧品組成物において、抽出物は、1種以上の化粧料的又は皮膚科学的に許容される溶媒、例えば水、グリセロール、エタノール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、エトキシ化若しくはプロポキシ化ジグリコール、環状ポリオール、ワセリン、植物油、又はこれらの溶媒の任意の混合物に予め可溶化されていてもよい。

30

【0048】

本発明に係る組成物は、組成物1g当たり0.001~10 mg、例えば0.01~1 mgの1種以上の有効成分を含有してもよい。

【0049】

また、本発明は、治療有効量のインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、アトピー性皮膚炎を処置する方法も提供する。上述の抽出物及び組成物は、疾患又は状態の処置又は緩和に用いることができる。処置とは、対象を苦しめている病的状態に関連する症状の少なくとも緩和を意味し、ここで緩和は、広義の意味で用いられ、処置する病的状態に関連する変数(パラメータ)、例えば症状、の大きさ(重大さ)を少なくとも低減することを指す。また、そのようなものとして、処置には、病的状態、又は少なくともそれに関連する症状が完全に阻害されて、例えば発生が防止され又は停止され、例えば終結され、宿主がもはやその病的状態、又は少なくともその病的状態を特徴付ける症状に罹患していない、状況も含まれる。そのようなものとして、処置には、疾患状態を治癒することと管理することの両方が含まれる。したがって、上述の抽出物及び組成物は、アトピー性皮膚炎の処置又は緩和において用いることができる。

40

【0050】

抽出物及び組成物の有効性は、疾患又は障害の処置におけるこれらの活性に関するイン

50

ピボモデル、例えばヒトでの治験により評価することができる。

【0051】

本発明に係るAD処置を必要とする対象は、ヒト又は非ヒト哺乳動物を含む、任意の哺乳動物であり、好ましくはヒト哺乳動物である。対象の年齢は、広い範囲で変動することができ、例えば2ヶ月齢～80歳、好ましくは2～60歳である。ある実施態様によれば、対象は小児、例えば2ヶ月齢～19歳、好ましくは2歳～19歳である。別の実施態様によれば、対象は成人、例えば20～60歳である。そのような処置を必要とする対象は、アトピー性皮膚炎に罹患しているか、又はアトピー性皮膚炎を発症しやすい。アトピー性皮膚炎を発症しやすい対象とは、関連するアトピー性障害、例えばアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、又は喘息の既往歴又は家族歴を有する対象である。ある実施態様によれば、対象は、例えば上昇した血清免疫グロブリン(IgE)レベルを理由として、及び好ましくはWilliamsらの診断基準(Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol 1994;131:406-16)に合致することを理由として、アトピー性皮膚炎と診断されている。

10

【0052】

本発明の文脈において、処置という用語は、治療的、対症的、及び予防的処置を示す。本発明の組成物は、現存するアトピー性皮膚炎症状、例えば湿疹性病変、紅斑、丘疹形成(palpulation)/硬結、滲出(毛細血管性出血)/痂皮(かさぶた)、掻痒感、苔癬化、乾燥肌、又は皮膚上の落屑性(うろこ状)の斑点を有する哺乳動物において用いることができる。そのような症状又は皮膚病変は、頭皮、額、頸部、顔面、頬、腕、及び/又は脚部に出現し得る。アトピー性皮膚炎は、かゆみを生じる場合がある。哺乳類、より具体的には小児は、かゆみを和らげるために自身の肌を擦ったり引っ掻いたりすることがあり、それにより皮膚感染がもたらされる可能性がある。そのような皮膚感染は、そのような処置により、治癒することができ、又は好ましくは予防することができる。処置するAD対象の皮膚病変、例えば紅斑、丘疹形成/硬結、滲出/痂皮、掻痒感、苔癬化、又は乾燥した若しくは落屑性の皮膚は、軽度、中程度、重度、又は非常に重度であってもよい。AD処置における本発明のインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の有効性は、湿疹面積・重症度指数(Eczema Area and Severity Index)(EASI)(Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol 2001; 10(1): 11-8)、ADに關与する体表面積(BSA)(Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II--assessment and resuscitation. BMJ. 2004;329(7457):101-3)、治験医師による全般的評価(Investigator's Global Assessment)(IGA)(Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):495-504)、及び/又は掻痒感の数値的評価スケール(NRS)(Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol 2012; 92: 502-07)を用いて、ベースラインからの変化を測定することにより評価することができる。特に、IGA及びNRS等の評価を実施例において述べる。

20

30

40

【0053】

本発明の組成物は、アトピー性皮膚炎に罹患した患者を必ずしも治癒する訳ではないが、アトピー性皮膚炎を、満足のいく様式で減少させ、それにより進行を遅延若しくは減速させるか、又はそれにより合併症を予防する。これは、結果として患者の皮膚状態を改善する。また、本発明の組成物は、アトピー性皮膚炎を未だ有していないが、通常はアトピー性皮膚炎を発症する者や、前記疾患の増加したリスクがある者に投与することもでき、彼らは前記疾患を発症することはない。また、処置には、年齢、家族歴、又は遺伝子異常

50

に起因してアトピー性皮膚炎を究極的には発症するか、又は疾患のリスクがある個体において、前記疾患の発症を遅延させることも含まれる。アトピー性皮膚炎の発病を遅延させることにより、本発明の組成物は、個体が通常であればアトピー性皮膚炎にかかっていたであろう期間中、個体がアトピー性皮膚炎にかかるのを予防しているか、又はアトピー性皮膚炎若しくはその症状の一部の発症率を低減する。

【0054】

本発明の新規の特徴は、添付の特許請求の範囲において入念に（精密に）説明される。本願の特徴及び利点についてのより良い理解は、例示の実施態様を説明する、以下の詳細な説明を参照することにより得られる。

【0055】

本発明の実施態様を本願明細書で示し説明してきたが、そのような実施態様は、例としてのみ提供される。上述の実施態様は両立できる場合は組み合わせてもよく、本願明細書に記述される本発明の実施態様の様々な代替を、本発明の実施の際に採用してもよいことが、理解されるべきである。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更、及び置換が可能であることを理解する。以下の請求項が、本発明の態様の範囲を規定すること、及びこれらの請求項の範囲内の方法及び構造並びにこれらと同等のものが、その対象となることが意図される。

【0056】

本願明細書において何らかの先行技術文献（刊行物）を参照する場合、そのような参照は、その刊行物が当該分野の一般常識の一部を形成しているという承認を構成しないことが理解されるべきである。特許、特許出願、記事、書籍、取扱説明書、及び論文を含むがこれに限定されない、本願明細書において引用される全ての文書又は文書の一部分は、いかなる目的においても、その全体が参照により本願明細書に明確に包含される。

【0057】

本願明細書の百分率（パーセンテージ）は、別段の定めが無い限り、抽出物の質量に対する質量により表される。

【0058】

本発明のさらなる態様及び利点を、以下の例示の実験の項において開示する。

【実施例】

【0059】

「A. インジゴナチュラリス及びインジゴナチュラリス又は植物の抽出物の調製」

「実施例1 - インジゴナチュラリスの調製」

ストロビランテス・フォルモサヌスを台湾の新北市三峡（Sansia）にて収穫した。収穫したS・フォルモサヌスの葉を、葉が微生物の働きによって分解されるまで、水に数日間浸漬した。その後、石灰を懸濁液に加えてインジゴナチュラリスを沈殿させた。

【0060】

「実施例2 - インジゴナチュラリス及びインジゴ産生植物の抽出物の調製：S・フォルモサヌス及びインジゴナチュラリスの酢酸エチル（EA）抽出物」

S・フォルモサヌスの葉を、オープン（40℃）で3日間乾燥させた。25 gの乾燥S・フォルモサヌス葉を、300 mLのEAを用いて40℃で1時間抽出した。インジゴナチュラリス（25 g）も同じ手順により抽出した。その後、2つのサンプル中のEA抽出可能な化合物を、1500 rpmでの遠心分離（12,000 x g、20分間）により残渣から分離した。上清を回収し、減圧下で蒸発乾固させ、バイオアッセイ用に-20℃で保存した。

【0061】

「実施例3 - 精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

以下の調製物中で用いた青黛は、DeLong Pharmaceuticalより得られる（インジゴ2.62%及びインジルピン0.284%）。

【0062】

500 gの青黛を、10 L酢酸エチル中に懸濁した。混合物を還流中で2時間攪拌し、その後75℃で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、暗色の固体を得た。粗抽出物を250 mLヘキサン

10

20

30

40

50

中で攪拌し、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、懸濁液を濾過し、暗色の残渣を得た。

【0063】

0.50gの暗色の残渣を25 mLヘキサン中で再度1時間還流、室温まで冷却し、続いて濾過して暗赤色の固体452 mgとして精製抽出物を得た。HPLC：62.9%インジルピン、12.9%インジゴ、及び0.53%トリプタントリン。

【0064】

「実施例4：精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

実施例3で述べた500 gの青黛を10 Lアルコール（エタノール）中に懸濁した。混合物を還流中で2時間攪拌し、その後75 で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、暗色の固体を得、これを260 mLヘキサン中で攪拌し、1時間加熱還流した。室温まで冷却したら、懸濁液を濾過し、暗色の残渣を得た。

10

【0065】

0.80 gの暗色の残渣を24 mLアルコール（エタノール）中でさらに1時間還流し、次いで室温まで冷却し、続いて濾過して暗赤色の固体（538 mg）として精製抽出物を得た。HPLC：83.6%インジルピン、6.35%インジゴ、及び0.75%トリプタントリン。

【0066】

「実施例5：精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

実施例3で述べた500 gの青黛を10 L酢酸エチル中に懸濁した。混合物を還流中で2時間攪拌し、その後熱いうちに濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、暗色の固体を得た。粗抽出物を250 mLヘキサン中で攪拌し、1時間加熱還流した。室温まで冷却後、懸濁液を濾過し、暗色の残渣を得た。

20

【0067】

0.75gの暗色の残渣を22.5 mLエタノール中で1時間還流し、室温まで冷却し、続いて濾過して暗赤色の固体（538 mg）として精製抽出物を得た。HPLC：77.9%インジルピン、15.9%インジゴ、及び0.56%トリプタントリン。

【0068】

「実施例6：精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

実施例3で述べた500 gの青黛を2.1LのDMF中に懸濁した。混合物を50 で40分間攪拌した。20 まで冷却したら、懸濁液を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、暗色の固体を得、これを130 mLヘキサン中で攪拌し、1時間加熱還流した。20 まで冷却したら、懸濁液を濾過し、暗色の残渣を得た。

30

【0069】

1.56gの暗色の残渣を46.8 mlエタノールで洗浄し、1時間加熱還流し、その後20 まで冷却し、続いて濾過して精製抽出物（766 mg）を得た。HPLC：66.3%インジルピン、9.76%インジゴ。

【0070】

「実施例7：精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

実施例3で述べた500 gの青黛を3 LのDMF中に懸濁した。混合物を30 で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、暗色の固体を得、これを230 mLヘキサン中で攪拌し、1時間加熱還流した。20 まで冷却したら、懸濁液を濾過し、暗色の残渣を得た。

40

【0071】

1.96 gの暗色の残渣を59 mLの85%エタノール（85%アルコール水溶液）で洗浄し、1時間加熱還流し、続いて熱いうちに濾過して精製抽出物（1.02 g）を得た。HPLC：69.4%インジルピン、18.7%インジゴ、及び0.62%トリプタントリン。

【0072】

「実施例8：精製されたインジゴナチュラリス抽出物の調製」

100 gの青黛を2 Lのエタノール92%（92%水性エタノール）で2時間還流条件下で抽出した。完了したら、混合物を熱いうちにAF6フィルター（Buchner）で濾過して、濾液として暗い青～赤色の溶液を得た。この濾液を真空下で減圧乾固し、2.4 gの乾燥残渣を得た。

50

この残渣を還流下で120 mLのヘキサンで1時間洗浄した。完了したら、混合物を室温まで2時間冷却し、その後真空下で濾過して312.9mgの暗赤色の精製抽出物を得た。

【0073】

この精製抽出物の280 mgを、15 mLのエタノール92%（92%水性エタノール）で1時間還流下で洗浄した。完了したら、溶液を室温まで冷却し、その後濾過して、オーブン（80℃）での1時間30分の乾燥の後に、159 mgの暗赤/バーガンディ色の精製抽出物を得た（0.18%）；HPLC：82.31%インジルピン、8.99%インジゴ、及び0.81%トリプタントリン。

【0074】

「実施例9：精製されたインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の微粉化工程」

前述の実施例において得られた精製されたインジゴナチュラリス又はインジゴ産生植物の抽出物の微粉化工程を、以下の設備を用いて行う：

-マイクロナイザー：螺旋状ジェット式Mill Diameter 200

-フィーダー：この設備は、投与量の粉末をマイクロナイザーに供給するために用いられる。投与量は、2つのスクリーによって作られる。このシステムにより、流れを規則的にすることができる。

【0075】

微粉化は、空気の噴射により粉末の粒を投射する工程から成る。粒同士の接触により、粒が破裂する。

【0076】

以下の微粉化のパラメータが、微粉化中に記録される：

-リング圧力：6 bar

-インジェクタ圧力：3 bar

-粉末フィードの流量：25 kg/h

【0077】

マイクロナイザーは、円筒状の囲いを与える - 囲いの周りの穴は空気の注入のためである。

【0078】

粉体がマイクロナイザー内に導入される；粒は空気の噴射により推進される。粒は、所望の大きさになったら、マイクロナイザーの中央に集められ、吸い込まれる。異物粒子や設備の破片によるコンタミネーションを避けるために、追加の篩別（篩：700 μm）を行う。

【0079】

本工程は、微粉化の後かつ包装の前に手動で行う。

【0080】

得られた均一な生成物の粒度分析的解析を、粒度分布（particular size distribution）（PSD）法に従って行った [分析的仕様：D99 30 μm]。

【0081】

「B. 精製されたインジゴナチュラリス抽出物を含む製剤」

「実施例10：軟膏製剤」

精製されたインジゴナチュラリスの軟膏製剤を、特許EP 2 489 358の実施例3Aに従って、インジゴナチュラリスのオリーブ油抽出生成物から調製した。

【0082】

「実施例11：製剤A（精製されたインジゴナチュラリス抽出物及びコルチコステロイド）」

【0083】

10

20

30

40

【表 1】

組成物	% w/w
オレア・エウロパエア（オリーブ）果実油	81.873
ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）	0.10
精製されたインジゴナチュラリス抽出物*	0.027
ミツロウ、白色	9
白色ワセリン	9
クロベタゾールジプロピオネート	0.05

%は、組成物の総質量に対する質量で表される

* 実施例 3～9 の 1 つに記述される精製されたインジゴナチュラリス抽出物

【 0 0 8 4 】

製造方法：

工程1：精製されたインジゴナチュラリス抽出物、クロベタゾールジプロピオネート、オリーブ油、及びBHTを、少なくとも20分間、攪拌して90 に加熱し、均一な調製物を得た。

工程2：ミツロウ（白色）及び白色ワセリンを90 で加え、混合物が均一になるまで少なくとも20分間攪拌した。

工程3：工程2からの均一な混合物を攪拌しながら55 まで冷却した。

工程4：工程3の内容物を55 に維持し、完成品を包装に充填した。

【 0 0 8 5 】

「実施例12：製剤B（精製されたインジゴナチュラリス抽出物及びコルチコステロイド）」

【 0 0 8 6 】

【表 2】

組成物	% w/w
オレア・エウロパエア（オリーブ）果実油	81.753
ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）	0.10
精製されたインジゴナチュラリス抽出物*	0.027
ミツロウ、白色	9
白色ワセリン	9
ベタメタゾン吉草酸エステル (0.1% ベタメタゾン当量)	0.12

%は、組成物の総質量に対する質量で表される

* 実施例 3～9 の 1 つに記述される精製されたインジゴナチュラリス抽出物

【0087】

製造方法：

工程1：精製されたインジゴナチュラリス抽出物、ベタメタゾン吉草酸エステル、オリーブ油、及びBHTを、少なくとも20分間、攪拌して90 に加熱し、均一な調製物を得た。

工程2：ミツロウ（白色）及び白色ワセリンを90 で加え、混合物が均一になるまで少なくとも20分間攪拌した。

工程3：工程2からの均一な混合物を攪拌しながら55 まで冷却した。

工程4：工程3の内容物を55 に維持し、完成品を包装に充填した。

【0088】

「実施例13：製剤A（インジゴナチュラリス軟膏）」

10

【0089】

【表3】

相	組成物	% w/w
A	オレア・エウロパエア果実油（オリーブ油）	81.873
A	ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）	0.10
A	実施例8に従って調製された 精製されたインジゴナチュラリス抽出物*	0.027
B	ミツロウ、（白色）	9
B	白色ワセリン	9

20

* HPLC: 79.26%インジルビン、6.15%インジゴ、及び0.62%トリプタントリン。

【0090】

製造方法：

30

工程1：精製されたインジゴナチュラリス抽出物、オリーブ油、及びBHTを、少なくとも20分間、攪拌して90 に加熱し、均一な調製物を得た。この混合物は相Aを構成した。

工程2：ミツロウ（白色）及び白色ワセリンを90 で相Aに加え、混合物が均一になるまで少なくとも20分間攪拌した。

工程3：工程2からの均一な混合物を攪拌しながら55 まで冷却した。

工程4：工程3の内容物を55 に維持し、完成品を包装に充填した。

【0091】

初期（T=0）仕様：

巨視的外観：均一で粘稠なフューシャ色の軟膏

【0092】

40

【表4】

物理的安定性：

時間 \ 貯蔵条件	T1月	T2月	T3月
RT (室温)	初期 (T=0) 仕様に適合		
30°C	初期 (T=0) 仕様に適合		
40°C	初期 (T=0) 仕様に適合		

10

【0093】

化学的安定性：

インジゴナチュラリス軟膏の化学的安定性を、インジルピンの化学的アッセイにより評価した。

インジルピンを、インジゴナチュラリス軟膏中で逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分析し、結果をインジゴナチュラリス軟膏中のインジルピンのmg/gとして表現した。

20

【0094】

【表5】

時間	T0	T1月	T2月	T3月
貯蔵条件	インジルピン (mg/g 軟膏 (軟膏 1g 当たり mg))			
25°C	0.206	0.205	0.205	0.210
30°C	-	0.207	0.205	0.209
40°C	-	0.205	0.206	0.211

30

【0095】

結果は、インジゴナチュラリス軟膏が室温、30、及び40で3ヶ月間、物理的及び化学的に安定であったことを示した。

【0096】

化学的安定性を、T0値の90%のアッセイ値として規定する。

40

【0097】

物理的安定性を、最初の観察から著しい変化がないこととして規定する。

【0098】

「実施例14：製剤B」

【0099】

【表6】

相	組成物	% w/w
A	トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル	69.973
A	実施例8に従って調製された 精製されたインジゴナチュラリス抽出物*	0.027
A	ジベヘン酸グリセリル（及び）トリベヘニン （及び）ベヘン酸グリセリル	6
A	水添ヒマシ油	3
A	ステアリン酸グリセリル	6
B	PPG-15 ステアリルエーテル	15

* HPLC: 79.26%インジルビン、6.15%インジゴ、及び0.62%トリブタントリン。

【0100】

（製造方法）

工程1：精製されたインジゴナチュラリス抽出物を、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルに加え、90 に加熱し、少なくとも20分間混合して均一な調製物を得た。

工程2：ジベヘン酸グリセリル（及び）トリベヘニン（及び）ベヘン酸グリセリル、水添ヒマシ油、ステアリン酸グリセリルを工程1の内容物に加えた。混合物を90 に維持し、均一になるまで少なくとも10分間攪拌した。

工程3：工程2の内容物（相A）を、攪拌しながら55 まで冷却した。

工程4：均一になるまで少なくとも10分間、55 で攪拌しながら、相B（PPG-15ステアリルエーテル）を相Aに55 で加えた。

工程5：工程4の内容物を、混合物が室温に達するまで攪拌しながら冷却した。

【0101】

「C. 臨床試験」

「実施例15：試験デザイン」

本試験の目的は、インジゴナチュラリスの効果を、4週間（1日2回）にわたり、アトピー性皮膚炎の患者で評価することである。

【0102】

試験は無作為化され、ビヒクルを対照とし、治験医師の盲検により行われ、特定の組み入れ/排除基準に合致するアトピー性皮膚炎（AD）に罹患した対象を参加させる。

【0103】

2～3のIGAスコア（軽度から中程度）及び10%の最大合計病変体表面積を有し、少なくとも20 cm²のADの標的局所を少なくとも1箇所有し、IGAスコアに準じて身体に同様の重症度を有し、かつ全ての組み入れ基準に合致するADの対象が、本試験に組み入れられる。

【0104】

各対象は、試験製品を、選択された標的病変1箇所を含む、全てのAD病変に適用する。製品を、治験医師により与えられる指示に従って、1日2回適用する。

【0105】

（有効性測定）

[臨床的評価]

以下の評価は、選択された標的病変でのみ行われる。

【 0 1 0 6 】

【表 7】

紅斑

紅斑は、皮膚の異常な赤みとして定義され、以下のとおり分類される：

なし	0	紅斑なし	10
軽度：	1	わずかに検出可能な紅斑；非常に淡いピンクみ	
中程度：	2	鈍い赤、明確に識別できる	
重度：	3	深く暗い赤	

【表 8】

丘疹形成/硬結

丘疹形成/硬結は、病変の部位の及びその周辺の組織の硬化又は堅さとして定義される。

なし	0	丘疹形成/硬結なし	20
軽度	1	かすかにわかる隆起	
中程度	2	明らかにわかる隆起だが広範囲でない	
重度	3	際立った広範囲の隆起	

【表 9】

滲出/痂皮

滲出/痂皮は、病変からの液体の連続的な滲出の過程/乾燥した血清から生じる病変の表面のかさぶた様物質の形成として定義される。

なし：	0	滲出/痂皮なし	40
軽度：	1	滲出及び/又は浸出のかすかな兆候	
中程度：	2	明らかな滲出	
重度：	3	際立った広範囲の滲出/浸出；重度の痂皮	

【表 1 0】

擦過傷

擦過傷は、引っ掻くことによる表皮の機械的除去として定義される。

なし：	0	擦過傷なし	
軽度：	1	より深い皮膚損傷（びらん、痂皮）の兆候を伴わない、わずかな擦過傷の痕跡	10
中程度：	2	その一部がより深い皮膚損傷（びらん、痂皮）の痕跡を示す、複数の皮膚の線状痕	
重度：	3	多数のびらん状又は痂皮状の病変	

【表 1 1】

苔癬化

苔癬化は、増加した痕跡及び色素過剰を伴う皮膚の肥厚化として定義される。

なし：	0	苔癬化なし	
軽度：	1	触ってのみ識別でき、最小限に肥大した皮膚紋理を伴う皮膚のわずかな肥厚化	
中程度：	2	目に見える十字模様を形成するほど肥大した皮膚紋理を伴う、はっきりした皮膚の肥厚化	30
重度：	3	肥大した十字模様を明確に描く皮膚紋理を伴う、肥厚化した硬結性の皮膚	

【表 1 2】

他の有効性測定：

治験医師による全般的評価 (IGA)

消失	0	AD の炎症性兆候が無い	
ほぼ消失	1	かろうじて認識できる紅斑、及びかろうじて認識できる丘疹形成/浸潤	10
軽度疾患	2	軽度の紅斑、及び軽度の丘疹形成/浸潤	
中程度疾患	3	中程度の紅斑、及び中程度の丘疹形成/浸潤	
重度疾患	4	重度の紅斑、及び重度の丘疹形成/浸潤	
非常に重度の疾患	5	重度の紅斑、及び滲出/痂皮を伴う重度の丘疹形成/浸潤	20

【表 1 3】

掻痒感 (NRS)

なし：	0	かゆみが無い	
軽度：	1	時折起こる、わずかなかゆみ、それほど煩わしくない	
中程度：	2	幾分煩わしい、持続的又は間欠的なかゆみ	30
重度：	3	通常の活動に支障を来す、顕著な不快感を引き起こす強度的なかゆみ	

【0107】

主要な第二次有効性評価では、皮膚炎の重症度及び表面積の関与を包含し、とり得るスコア合計が0~72の範囲である、湿疹面積・重症度指数 (EASI) を利用した。

【0108】

安全性評価：

安全性評価は、全ての対象に関して、有害事象の収集により、ベースライン及びその後の毎外来受診において行われる。

【0109】

安全性パラメータは：

- 各外来受診における有害事象記録
 - スクリーニング及び最後の外来受診における身体検査
- である。

【0110】

(主要な統計方法)

10

20

30

40

50

TSS、各個人スコア、そのベースラインからの変化、IGAのベースラインからの変化、掻痒感スコアのベースラインからの変化、及びEASIのベースラインからの変化を、外来受診毎に、及び受けた処置毎に記述的に要約する。

【 0 1 1 1 】

処置間の左右差を、EASI以外の全ての基準について、ウィルコクソンの順位和検定により解析する。EASIのベースラインからの変化における処置間の左右差を、スチューデントのt検定により解析する。

【 0 1 1 2 】

処置の終わりに0～1のIGAを有する患者の比率、処置の終わりにEASIスコアが減少した患者の比率を、記述的に要約する。

10

【 0 1 1 3 】

部分的消失 (clearing) までの時間及び完全消失までの時間を、消失スコアを用いて算出する。

【 0 1 1 4 】

全ての検定を両側で行い、有意差を宣言するために0.05を用いる。

【 0 1 1 5 】

「実施例16：小児での症例の報告」

本報告における5名の患者が、皮膚科医により、Williamsらの診断基準 (Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol 1994;131:406-16) に合致するアトピー性皮膚炎を有していると診断された。これらの患者は、西洋医薬、例えばコルチコステロイドの断続的な使用を必要とする変動性ADを患っていたが、副作用が懸念されていた。

20

【 0 1 1 6 】

患者の年齢は、4歳～19歳の範囲であり、全ての患者のADは、治験医師による全般的評価 (IGA) に基づき、重症度レベルスコアが少なくとも3 (中程度疾患) である慢性段階にあると分類された (表1) (Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):495-504.)。全ての患者は、喘息又はアレルギー性鼻炎の既往歴、及び異常なレベルのIgE (100より高い) を有していた。

30

【 0 1 1 7 】

患者は、実施例10に記述した、軟膏状のインジゴナチュラリスの油抽出物を、1日1回又は2回、集中して3～8週間、皮膚病変に適用するように指導された。油軟膏状のインジゴナチュラリス抽出物の有効性を、湿疹面積・重症度指数 (EASI) (Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol 2001; 10(1): 11-8)、体表面積 (BSA) 関与 (病変)、IGA、及び掻痒感 (10 cm視覚的アナログスケール) を用いて、ベースラインからの変化を測定することにより評価した。観察に基づいて、この処置方法は、患者のAD症状を目に見えて改善した (表2)。患者からは、9ヶ月を超える継続的処置の後でさえも、有害な副作用は報告されなかった。

40

【 0 1 1 8 】

【表14】

表1. 人口統計学的特性 (デモグラフィック)

患者	年齢(歳)	性別	発病年齢(歳)	IgE (IU/mL)
A	19	女性	16	1,294
B	4	男性	1	150
C	18	男性	1	>2,000
D	16	男性	4	646
E	6	女性	1	1,598

10

IGA : 治験医師による全般的評価

【0119】

【表15】

20

表2 処置前及び6週目の処置後の患者のアトピー性皮膚炎の重症度

患者	処置期間 (週)	EASI		EASI 変化*	BSA (%)		掻痒感 NSR		IGA	
		前	後		前	後	前	後	前	後
A	6	14.3	5.3	63%	12	2.8	9	2	4	2
B	2	5.2	0.2	96%	10	0.2	10	3	3	0
C	8	21.9	9.6	56%	48	23	9	4	4	3
D	4	28.5	5.7	80%	51	8	6	3	4	1
E	2	13.2	5.6	58%	38	17.5	7	5	4	2

30

EASI : 湿疹面積・重症度指数

BSA : 体表面積

IGA : 治験医師による全般的評価

【0120】

40

患者A(図1)は、喘息の既往歴及び3年のADの既往歴を有する19歳女性である。彼女は不眠を伴う重度のかゆみに悩まされ、そのために肌を過剰に引っ掻いており、IgEレベルが高かった(1294)。彼女の湿疹病変は、眼領域、頸部、肘前窩、膝窩、及び脚部に局在していた。また、左前腕に苔癬様落屑湿疹もあった(図1C)。6週間の集中処置後、彼女の皮膚炎は著しい改善を見せた(図1)。EASIスコア及びBSAは、それぞれ62.9%及び76.7%改善した;また、掻痒感も有意に減少した(表2)。6週間後、処置は以前よりも一貫しなかった;しかしながら、12週間の断続的な処置の後、彼女の皮膚炎は管理されており、関与は体表面積の1%未満であった。断続的な処置が原因で、膝窩の痒疹病変の一部は、9ヶ月後も残った。

【0121】

50

患者B(図2)は、アレルギー性鼻炎並びに乳及び魚介類を含む食物アレルギーの既往歴を有する4歳男性である。彼は、1歳の時にADと診断された。彼は、重度のかゆみを原因とする擦過傷及び不眠を伴う、全身性の皮膚の乾燥に悩まされていた。この患者は、総IgEのレベルが上昇していた(150)。表皮剥離した病変は、頬、耳垂、肘前窩、並びに頸部及び大腿部の裏側にあった。2週間の処置後、睡眠は改善し、新たな病変は認められなかった(図2)。EASIスコア及びBSAは、それぞれ96%及び98%改善した(表2)。皮膚病変がほとんど消失していたという事実により、患者は3週間後の経過観察的処置に再来院しなかった。

【0122】

患者C(図3)は、アレルギー性鼻炎の既往歴を有し、ADを16年より長く患っていた18歳男性である。この患者は、極めて高いレベルのIgEを有していた(2000超)。彼は、創傷の過剰な引っ掻きが原因で、皮膚の大部分にわたって苔癬化を伴う全身性皮膚炎を患っており、著しい瘢痕を有していた。四肢及び腹部に際立って強調された皮膚線を有していた。6週間の集中処置後、病変の引っ掻き傷はより少なくなり、病変はより少なくなった(図3)が、皮膚線は依然として際立って強調されたままであった。EASIスコア及びBSAは、それぞれ56.2%及び52.0%改善した(表2)。6週間後、経過観察的処置は断続的であったが、その後の外来受診では、状態は安定化しており、一貫性のない処置が原因で時折再燃するのみであった。

【0123】

患者Dは、アレルギー性鼻炎の既往歴を有し、ADを13年より長く患っていた16歳男性である。この患者も、高いレベルの総IgEを有していた(646)。彼の皮膚炎は、全身性の皮膚落屑及び擦過傷を伴っていた。頸部及び前腕部の罹患した皮膚は、斑状丘疹状皮疹及び毛包周囲の強調を伴う湿疹を示した。この患者は、痂皮を伴う滲出を有する複数の病変を有しており、毛囊炎も認められた。4週間の集中処置後、落屑が無いことを含め、頸部、腕、及び体幹の病変の大部分は消失した(図4)；しかしながら、膝窩の病変は残った。EASIスコア及びBSAは、それぞれ80%及び84.3%改善した(表2)。改善により、患者は処置を停止し、その結果、彼は時折起こる再燃の後に処置のため再来院した。

【0124】

患者Eは、アレルギー性鼻炎の既往歴及び4年のADの既往歴を有する6歳女性である。この患者もまた、極めて高いレベルの総IgEを有していた(1598)。彼女は、重度の全身性のかゆみ及び落屑、特に背部の重度の引っ掻き病変に悩まされていた。2週間の処置後、彼女の引っ掻き病変の大部分は消失したが、依然として見てわかるほどの紅斑及び丘疹形成を有していた(図5)。EASIスコア及びBSAは、それぞれ57.6%及び53.9%改善した(表2)。擦過傷及び落屑は4週間の処置後に著しく改善したものの、皮膚のかゆみは管理されておらず、彼女は上気道感染のため経過観察的処置に再来院しなかった。

【0125】

要約すると、局所的に適用される軟膏状のインジゴナチュラリスの油抽出物は、長期の使用に係る有害な副作用を生じることなく、ADを緩和する潜在的能力を有している可能性がある。そのような抽出物は、慢性的かつ定常的なADを患う患者にとって優れた選択肢である。

【0126】

「実施例17：成人での症例の報告」

この一連の症例では、20~43歳の4名の患者が、幼年期又は小児期からADと診断されてきた、典型的な臨床的ADの皮膚の特徴と診断された(表3)。全ての患者は、喘息、アレルギー性鼻炎、又は食物アレルギーの既往歴又は家族歴を有している。これらの患者は、変動性ADを患っており、局所的コルチコステロイド又は現在の全身的処置を使用することによる長期間の副作用を懸念していた。患者らは、AD症状を管理するために、実施例10により説明したインジゴナチュラリス抽出物軟膏を用いて処置された。この軟膏は、台湾、桃園(Taoyuan)のChang Gung Memorial HospitalのTCM(伝統中国医薬)薬局により調製され提供された。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

患者らは、軟膏を皮膚病変に少なくとも1日2回適用するよう指示され、7～12週間の間、注意深く観察され、一部の患者はその後処置を数ヶ月間継続した。AD処置における軟膏の有効性を、湿疹面積・重症度指数（EASI）、ADに關与する体表面積（BSA）、治験医師による全般的評価（IGA）、及び掻痒感の数値的評価スケール（NRS）を用いて、ベースラインからの変化を測定することにより評価した（表4）。

【 0 1 2 8 】

【表 1 6】

表 3. 人口統計学的特性（デモグラフィック）

10

患者	年齢(歳)	性別	発病年齢(歳)	IgE (IU/mL)	好酸球数 (%)
A	25	男性	3	不明	8.6
B	20	男性	0.4	1,180	8.5
C	43	男性	3	12,900	8.2
D	34	女性	4	25,000	13.6

20

IGA：治験医師による全般的評価

【 0 1 2 9 】

【表 1 7】

表 4. 患者のアトピー性皮膚炎の重症度

30

患者	処置 期間 (週)	EASI		EASI 変化*	BSA (%)		掻痒感 NSR		IGA	
		前	後		前	後	前	後	前	後
A	7	13.7	1.1	91.2%	12	0.5	7	0	4	1
B	12	24	4	83.3%	29	4.5	7	2	5	3
C	7	11	2.3	79.1%	14	3	8	2	4	2
D	12	58.6	21.6	59.7%	92	63	9	3	5	3

40

EASI：湿疹面積・重症度指数：

BSA：体表面積：

掻痒感 NSR：掻痒感の数値的評価スケール：

IGA：治験医師による全般的評価。

*ベースラインと比較した改善のパーセンテージ

【 0 1 3 0 】

50

患者Aは、全身性の皮膚の乾燥を伴うADの既往歴を3歳から有し、食物アレルギーの既往症を有する25歳男性である。患者の家族歴には、父親のアトピー性湿疹、及び兄弟のアレルギー性鼻炎が含まれる。最初の外来受診時、彼は、発疹が2週間あり、全身性のかゆみに煩わされていると報告した。融合性の紅斑、丘疹、及び鱗屑が、頸部、腋窩、体幹、肘前窩、膝窩、及び脚部（図6A～6D）に局在していた。彼は全身性の皮膚の乾燥を患っており、また腕及び大腿上部の外側に毛孔性苔癬も認められた。加えて、彼は顔面及び背部にざ瘡を患っていた。彼は地元の皮膚科医院にて不明な局所医薬を用いた処置を受けていたが、それによりADを管理することはできなかった。最初の外来受診時、EASIスコアは13.7であり、ADに関連するBSAは12%であり、掻痒感NRSは7であり、IGAスコアは4であった（表4）。血液検査により、8.6%という異常な好酸球数（正常の参照範囲0～5%）が明らかになったが、IgEは測定されなかった。わずか2週間の軟膏を用いた処置後、皮膚病変は劇的な改善を示し、腋窩、体幹、及び肘前窩の病変はほとんど消失し、EASIスコアは2.3に改善した。7週間の処置後、患者の病変の大部分はほとんど消失し、頸部の右側及び右肘前窩に残るわずかな量の丘疹形成があるのみであった（図6A～6D）。EASIスコアは1.1まで改善し、ADに関連するBSAは0.5%まで改善し、掻痒感NRSは0まで改善し、IGAスコアは1まで改善した（表4）。加えて、毛孔性苔癬もわずかな改善を示した。皮膚病変がほとんど消失していたという事実により、患者は処置の7週間後の経過観察に再来院しなかった。患者との電話面談に基づけば、彼は軟膏を用いた処置は以前よりも一貫していないが、過去5ヶ月間に再燃は無く、ADは管理下にあると報告した。

【0131】

患者Bは、アレルギー性鼻炎及び湿疹の家族歴を有する20歳男性である。彼は5ヶ月齢の時に短期のAD発作を経験したが、ADは12歳まで寛解していた。彼はアレルギー性鼻炎及び喘息を幼年期から患っていたが、これらは青年期にかけて徐々に改善した。彼は12歳以降、断続的なADの再燃を患っており、局所的コルチコステロイドを用いて処置していた。彼の両親は、コルチコステロイドを使用することによる長期間の有害な副作用を懸念しており、そのため、両親は彼の処置を地元の医院での他の全身性の薬草に切り替えたが、彼のADの管理に有効でなかった。最初の外来受診時、彼は全身性の皮膚の乾燥並びに首及び四肢に認められる毛孔性苔癬を患っていた。彼のADは、身体の大部分にわたって関与しており、融合性の紅斑、肥厚化した丘疹及び局面、苔癬化、並びに擦過傷を特徴としていた。浸出（weeping）を伴う最も目立った紅斑性病変、痂皮、及び剥離は、額、頸部、耳の周囲、及び生え際に認められた（図7A及び7B）。EASIスコアは24であり、ADに関連するBSAは29%であり、掻痒感NRSは7であり、IGAスコアは5であった。血液検査により、異常な好酸球数（8.5%）及びIgEレベルの上昇（1,180 IU/dL、参照範囲<100に対して）が示された。12週間の集中処置後、頭部、頸部、及び腕の病変の大部分はほぼ消失した。色素過剰の斑点及び苔癬化した局面のみが、臀部及び膝窩に存在していた（図7C）。EASIスコアは4まで改善し、ADに関連するBSAは4.5%まで改善し、掻痒感NRSは2まで改善し、IGAスコアは3まで改善した（表4）。臀部及び膝窩の色素過剰の斑点及び苔癬化した局面は、11ヶ月間の断続的処置後に著しい改善を示した（図7C）。1年を過ぎた後に経過観察を行うと、彼の状態は安定化しており、肌はほとんどきれいになっていた。彼は、頸部、肘前窩、及び膝窩に時折再燃があると報告したが、これはストレスに起因する可能性が最も高いと思われる、彼の処置は一貫性無く適用された。

【0132】

患者Cは、3歳頃にADと診断され、魚介類のアレルギーの既往症を有している、43歳男性である。過去には、この患者はADを局所的コルチコステロイド及び/又は経口医薬を用いて処置したが、コルチコステロイド注射処置でしか彼のADを管理できないということがわかった。最初の外来受診時、彼は、頸部、眼瞼、頬、耳垂、及び後頭部に擦過傷及び鱗屑形成を伴う強い掻痒感及び融合性の紅斑に煩わされていた（図3A及び3B）。彼の腕は、激しく剥離した皮膚、顕著な肥厚化した丘疹、並びに肥大化した皮膚紋理（苔癬化）、紅斑、及び擦過傷を伴う局面を明らかに示していた。肘前窩、手背（手の甲）、及び手首に最も重度の紅斑、擦過傷、及び苔癬化した局面があった（図8C及び8D）。最初の外来受診時

、この患者のEASIスコアは11であり、ADに關与するBSAは14%であり、掻痒感NRSは8であり、IGAスコアは4であった(表4)。血液検査により、異常な好酸球数(8.2%)及び高いレベルのIgE(12,900 IU/dL)が明らかになった。わずか3週間の処置後、彼の頸部の擦過傷及び融合性の紅斑は大きく減少し、皮膚の剥離は消失した。7週目に、彼の顔及び頸部のAD病変は、ほとんど消失し、腕の紅斑、擦過傷、及び苔癬化した局面は、著しい改善を示した(図8A~8C)。色素過剰の苔癬化した局面及び斑点が手首及び手背にあった(図8D)。EASIスコアは2.3まで改善し、ADに關与するBSAは3%まで改善し、掻痒感NRSは2まで改善し、IGAスコアは2まで改善した(表4)。患者の皮膚の状態は11週間後も改善し続けたが、しかし、ストレス、普通感冒、及び食事管理不良による合併症を原因として、彼のADは2ヶ月後に再燃した。彼のADは、再燃以降、さらなる処置を受けている。

10

【0133】

患者Dは、喘息、食物アレルギー(魚介類、小麦、及び大豆)の既往歴、及びアレルギー性鼻炎の家族歴を有する、34歳女性である。彼女は、ADが4歳の時に始まり、11歳以降に、強度のかゆみを伴う全身性の皮膚発疹及び擦過傷を伴って、より重症化したと報告した。過去には、彼女はADを局所的コルチコステロイド、全身性薬物療法、及び光線療法を用いて処置したが、彼女のADは処置の中止後にリバウンドした。彼女は、30歳の時に局所保湿剤と組み合わせた様々な代替療法を試みたが、これらによりADは管理できなかった。最初の外来受診時、彼女の皮膚は、融合性の紅斑、肥厚化した丘疹及び局面、ひび割れた皮膚、剥離した皮膚、並びに顕著な皮膚の肥厚化を伴って全身が炎症を起こしていた。彼女は、特に膝の上部に、肥大化した皮膚紋理及び深い溝があった(図9A及び9B)。彼女は強度の皮膚のかゆみに煩わされており、そのために引っ掻き傷ができ、その結果、病変からの浸出及び痂皮が生じていた。EASIスコアは58.6であり、ADに關与するBSAは92%であり、掻痒感NRSは9であり、IGAスコアは5であった(表4)。血液検査は、高い好酸球数(13.6%)及び非常に高いレベルのIgE(25,000 IU/dL)を示した。12週間の集中処置後、彼女は、皮膚のかゆみが著しく減少したと報告した。引っ掻き傷は減少し、皮膚の鱗屑形成もほとんど消失した。加えて、炎症を起こしている皮膚、赤み、及び皮膚の肥厚化が著しく減少し、これには膝の上部の皮膚の折り目の大幅な減少が含まれる(図9A及び9B)。彼女のEASIスコアは21.6まで改善し、ADに關与するBSAは63%まで改善し、掻痒感NRSは3まで改善し、IGAスコアは3まで改善した(表4)。彼女のADは、日本への旅行で寒冷気候及び悪天候に見舞われたこと、並びに台湾で増加した大気汚染に晒されたことが原因となり、1ヶ月後に再燃した。しかしながら、彼女の全身的な状態は、初回の外来受診以来、大きく改善し、過去3ヶ月間、ADを管理するために断続的に処置を継続しており、これからも我々の病院と共に経過観察処置を続けていく。

20

30

【0134】

(所見)

このAD症例報告では、インジゴナチュラリスの抽出物を用いた処置により、成人のAD症状を非常に低い治療リスクで目に見えて改善することができることが観察できる。本願明細書において、この小規模な症例観察的AD報告により、成人患者4名中3名が7~12週間の処置を通して75%より高いEASIスコアの改善(表4)を達成したことが示された。軟膏は、ほとんどの症例において有害な副作用が無く、最大2年間の使用について安全であることが報告されている。

40

【0135】

興味深いことに、短期間のADの既往歴を有する、より年少の患者ら(A及びB)の方が、長期間にわたり(>30年間)ADの管理が不良であり、また高いレベルのIgE(>10,000)を有していた、より年長の患者ら(C及びD)と比較してより良好な応答を示した。4名の患者の中で、患者Aは非常に短い再燃の既往歴を有し、最も良好に処置に応答した。患者Dは、非常に高いレベルのIgE(25,000)及び高い好酸球数(13.6%)を伴う、重篤な、難治性のADを患っていた；したがって、彼女の治療への応答は、それほど著しいものではなく、時間をかけたより集中的な処置が必要となるであろう。大部分の症例について、この短期間の観察でADの改善が認められたものの、肥厚化した丘疹、局面、及び苔癬化等のより重

50

度のAD症状には、皮膚病変をほぼ正常な状態に改善するために軟膏を使用した一貫した長期間の処置が必要となる（患者B、図7C）。

【0136】

現在、ADを治すことはできず、何ヶ月から何年にもわたる慢性の再発性の経過をたどる。軽度のADを患う患者は、自然寛解を伴う断続的再燃を経験する可能性があるが、中程度から重度のADを患う患者は、処置を行わなければ消失することはめったにない。ADを患う大部分の患者にとって、慎重なスキンケアの実践に従い、炎症に対して局所療法を用いることにより、及び増悪因子を取り除くことにより、自身のAD症状を管理し、長期的な疾患管理を達成することは重要である。医薬を用いた有効な処置に加えて、処置を忠実に守ること、不良な外的環境を避けること、ストレスを低減すること、アレルゲンとの接触を避けること、及びアレルギーを引き起こす食品を避けることを含む、再燃を誘発する因子を低減することが必要である。

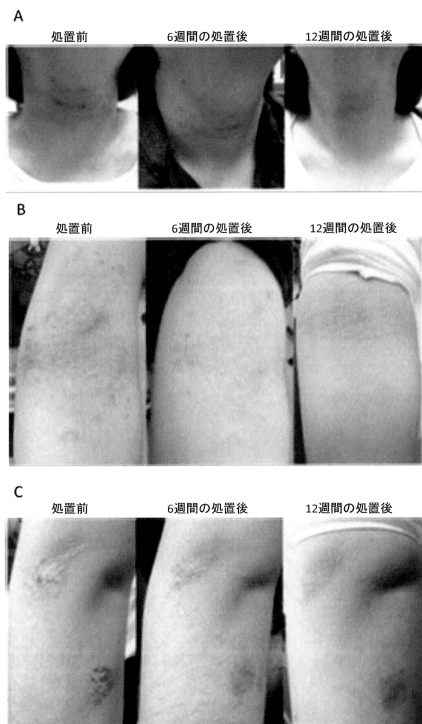
10

【0137】

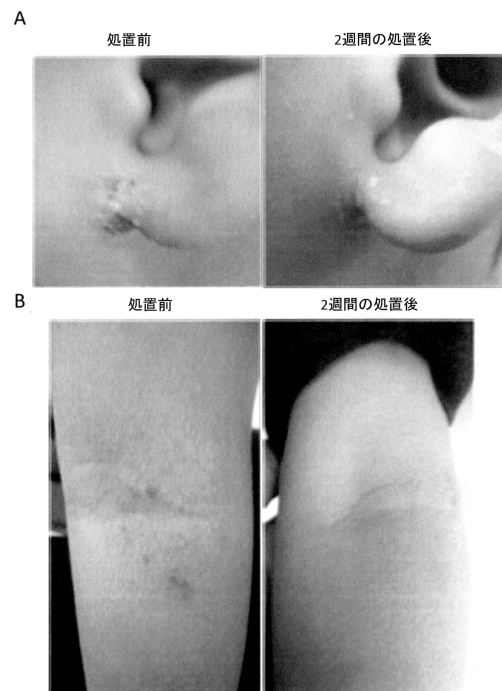
本報告において、中程度から非常に重度のADを患っていた患者B、C、及びDは、様々な実証されていない処置を用い、かつそれらを一貫性無く使用しており、その結果、ADの管理不良となった。これらの患者の全員が、軟膏を用いた処置に一貫して従った後に、ADの改善を示した。患者Bは、1年より長い間処置を忠実に守り、誘発因子を避けることにより、ADを改善し、その結果、処置するのが非常に難しい領域である臀部及び膝窩の病変の苔癬化が非常に明確に改善した（図7C）。患者C及びDは、最初の数週間でADが改善したが、誘発因子の影響が原因となり、ADが本筋から逸れた。

20

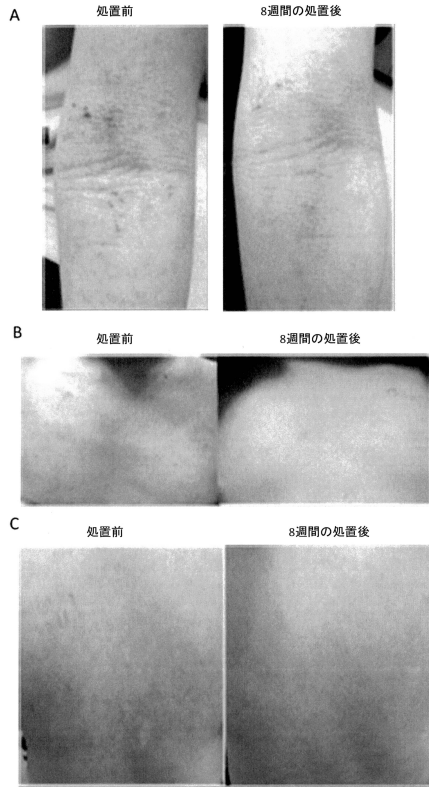
【図1】



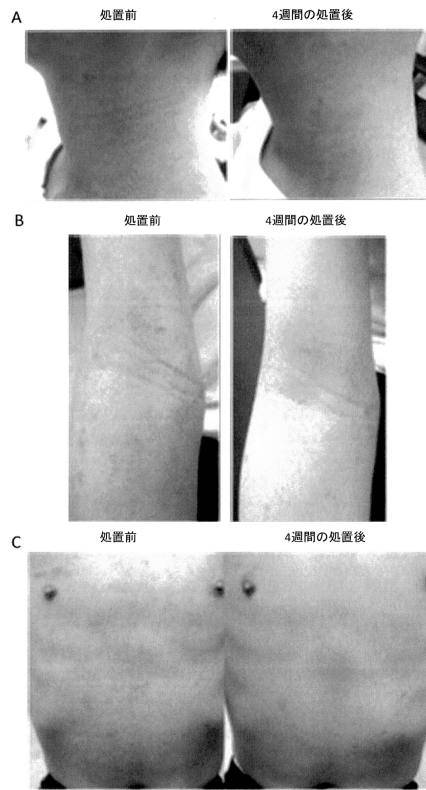
【図2】



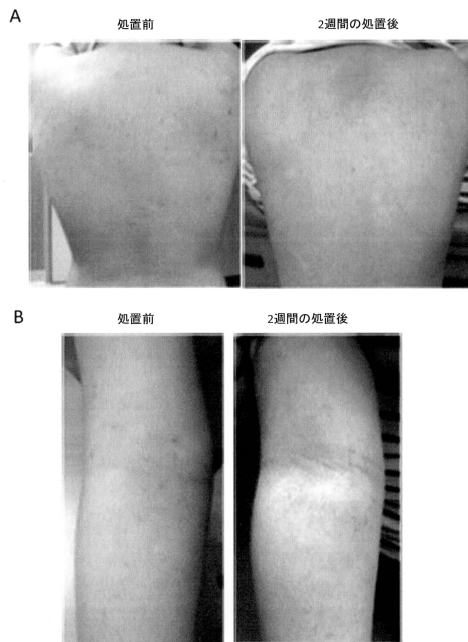
【 図 3 】



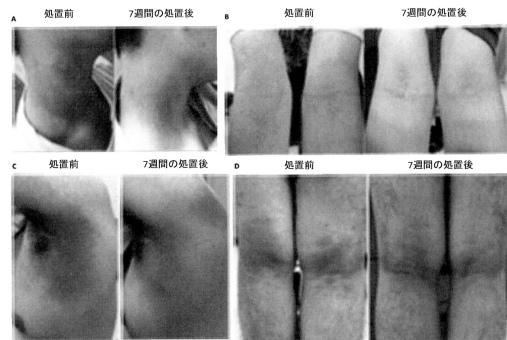
【 図 4 】



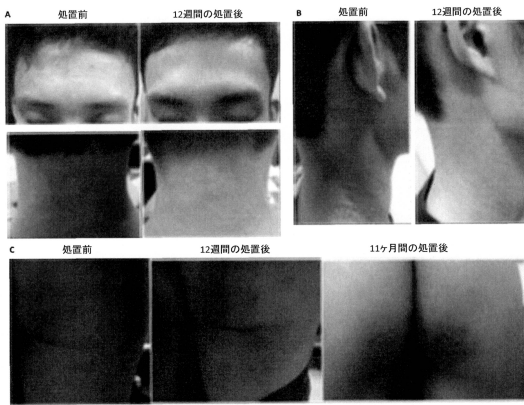
【 図 5 】



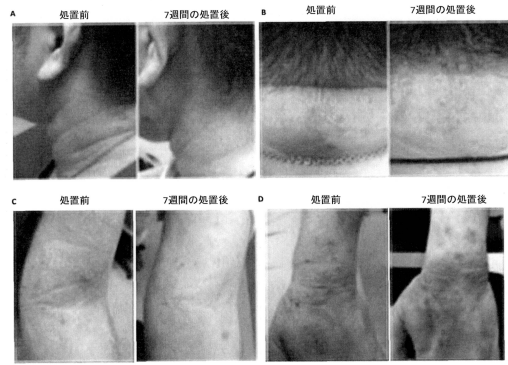
【 図 6 】



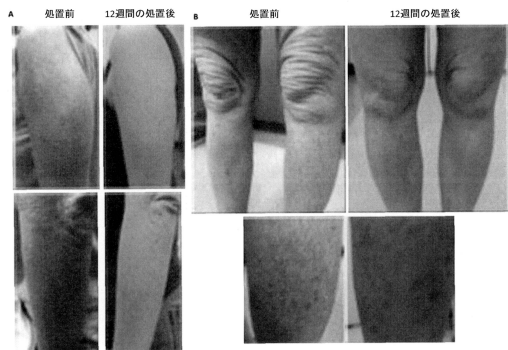
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 K 8/9789	(2017.01)	A 6 1 K 8/9789
A 6 1 Q 19/00	(2006.01)	A 6 1 Q 19/00

(72)発明者 ローラン・シャンタラ
フランス・06600・アンティープ・シュマン・ラビアック・エスタニヨル・257・ル・クロ
・デ・ソリヴィエ・アントレ・ベ

(72)発明者 イン・ク・リン
台湾・204・キールン・マイ・チン・ロード・ナンバー・222・チャン・グン・メモリアル・
ホスピタル・アット・キールン・デパートメント・オブ・トラディショナル・チャイニーズ・メデ
イスン

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 欧州特許出願公開第02489358 (EP, A1)
国際公開第2014/134394 (WO, A1)
特表2012-520309 (JP, A)
特表2014-517021 (JP, A)
Phytomedicine, 2014年, Vol.21, pp.453-460
Journal of Ethnopharmacology, 2012年, Vol.139, pp.893-896
Journal of Ethnopharmacology, 2013年, Vol.145, pp.214-219

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 36/00 - 36/9068
A 6 1 K 31/33 - 33/44
A 6 1 K 8/9789
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)