

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3310994号

(P3310994)

(45)発行日 平成14年8月5日(2002.8.5)

(24)登録日 平成14年5月24日(2002.5.24)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/728		A 6 1 K 31/728
	9/08	9/08
A 6 1 P 37/08		A 6 1 P 37/08

請求項の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平3-188279	(73)特許権者	000003296 電気化学工業株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目4番1号
(22)出願日	平成3年7月3日(1991.7.3)	(72)発明者	満野 徹 東京都町田市旭町3丁目5番1号 電気 化学工業株式会社 総合研究所内
(65)公開番号	特開平5-320055	(72)発明者	三村 修治 東京都町田市旭町3丁目5番1号 電気 化学工業株式会社 総合研究所内
(43)公開日	平成5年12月3日(1993.12.3)	(72)発明者	三好 照三 東京都町田市旭町3丁目5番1号 電気 化学工業株式会社 総合研究所内
審査請求日	平成10年4月20日(1998.4.20)	審査官	八原 由美子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アレルギー治療剤

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸及び／又はヒアルロン酸非毒性塩を有効成分として0.01～10重量%含有し、皮膚塗布剤として用いられる皮膚のアレルギー疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なアレルギー治療剤に関するものであり、さらに詳しくは、ヒアルロン酸及び／又は生体内投与可能なヒアルロン酸非毒性塩（以下、総称してヒアルロン酸類という）を含有する優れた抗アレルギー作用を有する治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症等に代表されるアレルギー疾患の治療剤には、免

2

疫抑制剤、ホルモン剤等がある。また、関節症治療剤として広く用いられているヒアルロン酸を抗アレルギー製剤に用いる例として、特開平2-32013号公報には、ヒアルロン酸と活性薬剤を含有する点鼻剤が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらのアレルギー疾患治療剤には、副作用があり、またいずれも十分な効能がないという欠点があった。また、ヒアルロン酸を抗アレルギー製剤に用いる例では、ヒアルロン酸が強い保水性高分子マトリックスである特徴を利用して薬物の徐放効果と、たれを生じにくい点鼻剤を指向したものであり、活性薬剤の例として抗アレルギー薬も示されてはいるがヒアルロン酸単独でのアレルギーに対する効果は全く検討されていない。さらに、ヒアルロン

酸の薬理作用に関しても未だ十分に知られていない。

【0004】本発明は、従来のアレルギー治療剤とは異なるタイプの抗アレルギー作用を有する治療剤を提供することを目的とするものであり、ヒアルロン酸類それ自身の抗アレルギー活性に関しては、本発明によって初めて見いだされたものである。本発明者等は、鋭意研究を重ねた結果、ヒアルロン酸類を有効成分として含有するアレルギー治療剤が従来のアレルギー治療剤と異なる治療剤であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、

(1) ヒアルロン酸及び／又はヒアルロン酸非毒性塩を有効成分として0.01～10重量%含有し、皮膚塗布剤として用いられる皮膚のアレルギー疾患治療剤である。

【0006】以下、さらに本発明について詳しく説明する。アレルギー反応で炎症を惹起させる主役の肥満細胞、好塩基球は、ヒアルロン酸のレセプターを有していることが明かとなっている。(Int Arch Allergy Appl Immunol, 91,198,(1990)) 本発明者らは、上記の事実を踏まえ、ヒアルロン酸類の抗アレルギー作用につき鋭意検討した結果、ヒアルロン酸類が肥満細胞、好塩基球に結合することで、細胞とイムノグロブリン間の結合及びイムノグロブリンの抗原による架橋が阻害され、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離が減少し、その結果、アレルギーによる炎症を迅速に抑制する可能性に着目し鋭意検討した。

【0007】従来の抗アレルギー剤には、肥満細胞の膜安定化効果によるヒスタミンの分泌抑制剤、ロイコトリエン、PAF、ヒスタミン等の合成阻害剤、化学伝達物質放出を抑制する副腎皮質ホルモン、抗原投与による減感療法剤、変調療法としての金製剤等があるが、本発明によるヒアルロン酸類の抗アレルギー効果は従来のものと全く異なったタイプのものである。本発明で用いるヒアルロン酸類は、鶏冠、水晶体、臍の緒などからの抽出物又はストレプトコッカス(Streptococcus)属のヒアルロン酸生産菌の培養物由来のもの等の起源をとわず利用できる。ヒアルロン酸は元来、ヒトを含めた全ての動物の体内で合成され、体の各部でそれぞれ重要な機能を果たしている生体物質であり、眼科及び整形外科分野等で医薬品として利用される程、安全性の高いムコ多糖類の一種である。

【0008】本発明に用いられるヒアルロン酸類は、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸非毒性塩、又はヒアルロン酸とヒアルロン酸非毒性塩の混合物を包含している。ヒアルロン酸類は、遊離の形でよく又その塩でもよく例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が挙げられる。

【0009】本発明に用いるヒアルロン酸類の濃度は、

その分子量に応じ粘度、流動性が異なるため一概には言えず、またその剤形、使用方法によって異なるが、点鼻剤として用いるには、0.01～2重量%、点眼剤として用いるには0.0001～5重量%、皮膚、粘膜用塗布剤として用いるには、0.01～10重量%、口腔、咽頭用の噴射塗布剤として用いるには、0.01～5重量%の範囲で用いるのが好ましい。また、ヒアルロン酸類を粉末のまま、種々な形態で用いてもよい。本発明の製剤形態は、固体または液体の形態、さらにはゲル状の半液体の形態にすることができる。本発明に用いるヒアルロン酸類の分子量には特に制限はないが、分子量1万～500万であることが好ましい。

【0010】ヒアルロン酸類は、単独でアレルギー治療剤として用いることができるがさらに抗アレルギー効果を高めるため、例えば作用メカニズムの異なる他の抗アレルギー活性を有する薬と混合して使用、または併用することも可能である。他の抗アレルギー活性を有する薬としては、例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン、酢酸メチルプレドニゾン、プレドニゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム等のステロイド剤、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ホモクロルシクリジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤、グリチルリチン、トラネキサム酸、アゼラスチン、クロモグルク酸ナトリウム、アンレキサノクス等が挙げられるが、これらによって何等制限を受けるものではない。

【0011】

【実施例】以下、実施例を掲げて本発明について具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。尚、濃度は特に記載のない限り重量%を示す。

#### 実施例1

SD系雌ラットをエーテル麻酔下放血致死させ、腹腔内にHBSS(Hanks Balans salt solution)を注入し、マッサージした後、腹腔内細胞を採取、洗浄後、ラット抗OVA血清(卵白アルブミン)で37℃2時間インキュベートした後、遠心してフリーの抗OVA血清を取り除き、HBSSで1～3×10<sup>6</sup>細胞/mlに調整し、実験に供した。この細胞とヒアルロン酸ナトリウム(培養品、分子量180万)を共に37℃、20分間恒温槽に放置した後、10mg/ml OVAで刺激し、肥満細胞からの遊離ヒスタミン量を測定した。肥満細胞からの全ヒスタミン量は、2%トライトンX-100で細胞を破壊して測定した。ヒアルロン酸ナトリウムのラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制率の結果を表1に示した。

【表1】

ヒアルロン酸Na	抑制率 (%)
0.1%	62.3
0.01%	34.2

## 【0012】実施例2

Wister系雄ラット(4週令)に20mg/mlの卵白アルブミン(OVA)にcomplete Freund's adjuvantを加え皮下に注射して感作した。その後、2週間おきに2回追加免疫を行いさらに1週間たった能動感作ラットを用いた。ラットは頭部を外に突き出させて筒状チャンパーに固定した。差圧トランジューサーを装着したアダプターを頭部にかぶせ、呼吸量と呼吸数を測定し、ペンレコーダ上に記録できるようにした。固定した動物は5分間静置して呼吸の乱れが鎮静したのを確認した後、0.5%のヒアルロン酸ナトリウム(鶏冠抽出品、分子量150万)の生理食塩水溶液を両鼻腔に20 $\mu$ lずつ点鼻した。10分後に呼吸を測定し、鎮静していることを確認した。引き続き誘発は3mg/mlのOVAの生理食塩水溶液を両鼻腔に10 $\mu$ lずつ点鼻して行った。鼻症状(鼻汁、鼻閉)は抗原誘発直後に出現してくるので、点鼻後10分間の観\*

※察で検定した。なお対照群としては本発明の治療剤の代わりに生理食塩水20 $\mu$ l点鼻した。

【0013】対照群(6例)では反応誘発後10分以内に、4例で過鼻汁を伴う呼吸数の低下、それに引き続く呼吸困難(全身症状としての「あばれ」)の出現(これを「鼻アレルギー症状発現」の指標とした)を観察した。この対照群に対し、本発明のヒアルロン酸ナトリウム投与群(5例)中2例は呼吸は全く変化しなかったが、残り3例もやや鼻汁過多で、呼吸数の減少はあったが、対照群で観察された「あばれ」には至らなかった。以上の結果よりヒアルロン酸点鼻薬の抗アレルギー作用が確認された。

## 【0014】実施例3

Motaの方法(Life Sei., 12・917(1963))によって作成した卵白アルブミンに対する抗血清(PCA力価、1:32)を用い、Isoらの方法(Ophthalmic Res., 12・9(1980))に準じてヒアルロン酸類のラット結膜でのアレルギー反応抑制効果を検討した。なおヒアルロン酸ナトリウム(培養品、分子量170万)は生理食塩液に溶解後、pHを7.5に調整したものを点眼液とし、抗原チャレンジの5分及び15分前に10 $\mu$ l点眼した。結果を表2に示した。

## 【表2】

薬物	濃度 (%)	アナフィラキシー 反応抑制率 (%)
ヒアルロン酸Na	0.01	9.6
ヒアルロン酸Na	0.1	18.8
ヒアルロン酸Na	1.0	64.3
生理食塩水		1.2

## 実施例4

SDラットの皮膚の一部に予め2%ヒアルロン酸ナトリウム溶液(培養品、分子量100万)を塗布、他のラットに卵白アルブミン(OVA)を免疫することで作製した抗OVA血清を2倍希釈系列で希釈したものを塗布した部分と塗布していない部分の皮内に0.1mlずつ投与、4時間後に色素添加OVA溶液(OVA2mg/ml 10.5mlと1%エバンスブルー0.5mlの混合溶液)を尾静脈より投与しPCA反応を惹起させた。屠殺後、表皮を剥離して漏出色素量を測定した。ヒアルロン酸ナトリウム塗布により48.2%のPCA抑制が認められた。この結果よりヒアルロン酸塗布剤の抗アレルギー作用が確認された。

## 【0016】実施例5

ヒスタミン閾値を測定したモルモットを10匹用意し、そのうち8匹に先に用意したOVA特異的IgEを含む血清を1mlずつ静注し、残りの2匹に生理食塩水を1mlずつ静注した。8日後、4匹のモルモットには咽頭に1%ヒアルロン酸ナトリウム(培養品、分子量10万)0.5mlを噴射塗布し、残り4匹には生理食塩水を噴射塗布した後すべてのモルモットに2mg/mlのOVA生理食塩水溶解液を1分間吸入させ(耐えられない場合は途中で中止)、その際のモルモットの呼吸抵抗、呼吸パターンを経時的に観察した。IgE血清を静注した8匹のうちヒアルロン酸ナトリウムを塗布した群は対照群に比べ呼期の延長が著しく抑制され、呼吸抵抗

の上昇も抑制された。この結果よりヒアルロン酸噴射塗布剤の抗アレルギー作用が確認された。  
【0017】

\*【発明の効果】本発明に従い、作製されたアレルギー治療剤は副作用がなく、また、従来のアレルギー治療剤と異なった作用で抗アレルギー効果を発現する。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 昭62-255428 (JP, A)  
特開 平2-53728 (JP, A)  
応用薬理, Vol. 28, No. 6,  
(1984) p. 1123-1135

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 31/728  
A61K 9/08  
A61P 37/08  
CA (STN)