

# 第 4 3 号

三共株式会社のメトロニダゾール含有単剤外用剤に対する認識  
〔検討書〕( 2 )

平成 11 年 12 月 21 日

# 〔 検 討 書 〕

## メトロニダゾール含有外用剤に対する三共株式会社の認識

この検討書は、平成 11 年 12 月三共株式会社の東京大学出身である薬の専門家集団が、メトロニダゾール単剤とチニダゾール単剤、およびメトロニダゾール複合剤とチニダゾール複合剤がアトピー性皮膚炎とその他の皮膚疾患の治療薬として応用出来るか否か「**見極め**」するため、先行技術（それぞれの薬剤に関する、多くの特許明細書に記載されている）や検討するための基礎資料として、学術文献などの内容を検討された時に用いられたものです。

i に記載されている通り、メトロニダゾール（のみ）単剤が**アトピー性皮膚炎の治療に有効**であること（WO98/324272 この出願人は**米国政府**である。）

そして、(1)「組み合わせた」具体はないこと、つまりメトロニダゾールを主薬にして、他の薬剤とミックスした製剤は無いことが示されている。（複合剤は無い）

(2)メトロニダゾール単剤は「抗炎症作用」と「抗炎症活性作用」を有すること。つまり、メトロニダゾールが「抗炎症作用」と「抗炎症活性」が有することは、遅くとも1990年以前には公知の事実であること。

**この検討書は、三共株式会社も九州大学：古江教授も所有されています。**

この検討書は三共株式会社の東京大学出身の優秀な薬に関する専門家集団の社員によって、国内・海外に出向いて調査され、収集された情報を基に三共株式会社で検討された結果を纏めて「検討書」として作成し、三共株式会社が持参し、私共に報告され説明されたものです。

また、同一の検討書の写しを九州大学の古江教授にも提供しております。

(株)昭栄の出願(metronidazole 又は tinidazole 単剤投与による atopy 性皮膚炎治療)  
に関する先行技術調査結果

三共(株)特許部

i .metronidazole が atopy 性皮膚炎に有効である

WO98/32427(優先日 1997.1.27)

”エピトープ提示に有効な高分子製剤”

→使用し得る有効成分として metronidazole、用途として atopy 性皮膚炎治療が claim されている。組み合わせた具体例はない。

ii .metronidazole が免疫抑制作用を持つ☆

1.Int. Arch. Allergy appl. Immun., 54, 422(1977)☆

「Metronidazole の経口投与によって *Schistosoma mansoni* eggs による granuloma の形成を阻害したが、非特異的な granuloma の形成は阻害しなかった」

2.Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 9, 701(1983)☆

「metronidazole がマウスでの 2,4-dinitro-1-fluorobenzene に対する細胞性免疫応答 (delayed hypersensitivity) を阻害した」

3.Indian J. Exp. Biol., 25, 177(1987)☆

「metronidazole は T 細胞の機能を変えることによって免疫抑制作用を示す」

iii .metronidazole 又は tinidazole が炎症の治療に有効である

①文献情報

a.酒さ(rosacea)の治療に抗生物質の全身投与が使われる(南山堂「医学大辞典」☆)

b.metronidazole が抗炎症作用を持つ

1.Mykosen, 27,475(1984)☆

「metronidazole が P. ovale 等に抗菌作用を示さない濃度で治療効果を示すのは metronidazole の抗炎症活性による」

2.Br. J. Dermatol., 114, 231(1986)☆

「metronidazole は anti-oxidant 活性を持ち、metronidazole が rosacea に対して有効なのは部分的には抗炎症活性による」

3.Arch. Dermatol. Res., 282, 449(1990)☆

「metronidazole は活性酸素の量を減らす事によって抗炎症活性を示す」

4.Br. J. Cancer, 66, 777(1992)☆

「metronidazole が炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)に対して有効である」

5.Yanbian Yixueyuan Xuebao, 16; 95(1994)(Chinese)☆

「metronidazole が急性炎症の発症を阻害した」

6.Gastroenterology, 106, 1271(1994)☆

「metronidazole の抗炎症作用は白血球と内皮細胞との細胞接着に影響する事による」

## ②特許情報

a.JP2714464 特許(優先日 1988.1.15)及び US4837378 特許(添付資料 a 参照)

出願人:ガルデルマ(資料参照)←尚、米国出願人の名称は異なるが発明者は同一☆

”metronidazole 含有の皮膚疾患に有効である局所投与製剤”

→人における酒さの治療データ有り

b.WO93/20817 出願(優先日 1992.4.14)☆(添付資料 b 参照)

出願人:HYDRO-PHARMA SERIGE AB

”tinidazole の皮膚炎症に対しての使用”

国内移行せず出願放棄

→人におけるざ瘡(acne)治療データ有り

c.US58849776 特許(優先日 1994.6.6)→米国で特許登録済☆(添付資料 c 参照)

出願人:ガルデルマ☆

”炎症治療に対して metronidazole の局所製剤を用いる方法”

- 対応日本出願も特許登録済☆

→現在(1999/12/16)は包袋の入手が不可能なためどのような権利範囲で特許が成立したのか不明であるので公表公報を添付(添付資料 c 参照)

- 対応ヨーロッパ出願は拒絶理由が通知☆

→アラキドン酸刺激に対して metronidazole 前処置が有効とのデータ(rat)

☆今回の調査で判明した事項