

第58号

出典：「参考特許」

国際公開番号：WO2006/092668

（特表 2008-513438）

（一部及び部分抜粋）

国際公開番号：WO2006/092668（特表 2008-513438）には、メトロニダゾール単剤外用剤を皮膚疾患および炎症性皮膚疾患である湿疹皮膚炎群の湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎及び、乾癬、酒さ、ざ瘡、ケロイド、掻痒症、癬痕又は、乾皮症などの治療に用いる。

これは、一部及び部分抜粋していますので、詳細は、公表特許公報を参照してください。

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-513438

(P2008-513438A)

(43) 公表日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 0 8 4
A 6 1 K 8/06 (2006.01)	A 6 1 K 8/06	
A 6 1 K 8/98 (2006.01)	A 6 1 K 8/98	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-531879 (P2007-531879)	(71) 出願人 504305809 ネオキュティス エスアー スイス国 1009 ブリー, シュミン ドゥ スタッド 6
(86) (22) 出願日 平成17年9月15日 (2005.9.15)	
(85) 翻訳文提出日 平成19年5月1日 (2007.5.1)	
(86) 国際出願番号 PCT/IB2005/004182	
(87) 国際公開番号 W02006/092668	(74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日 平成18年9月8日 (2006.9.8)	(74) 代理人 100062409 弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号 60/610, 613	(74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日 平成16年9月15日 (2004.9.15)	(72) 発明者 ローラン-アプレガート, リー スイス国 ツェーハー-1010 ローザ ンヌ, リュ ピエール-デッカー 2, ツェーハー-ウーフアウ, ジネコー-オブ ステトリック
(33) 優先権主張国 米国 (US)	最終頁に続く
(31) 優先権主張番号 60/641, 067	
(32) 優先日 平成17年1月3日 (2005.1.3)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 11/226, 558	
(32) 優先日 平成17年9月14日 (2005.9.14)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

(54) 【発明の名称】 皮膚の状態、障害または疾患の処置のための胎児皮膚細胞タンパク質組成物、ならびにその作製法および使用法

(57) 【要約】

本発明は、皮膚の状態、障害または疾患を患う被験体を処置するために設計された方法および組成物を提供する。この組成物は、誘導された細胞溶解の後に胎児皮膚細胞から得られる胎児皮膚細胞タンパク質を含む。胎児皮膚細胞は、妊娠6～24週、好ましくは妊娠12～16週で得られ、胎児の皮膚組織全体または胎児の皮膚組織断片から得られる。胎児皮膚細胞としては、線維芽細胞、ケラチノサイト、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞、またはそれらの組み合わせおよび混合物を挙げることができる。好ましくは、胎児皮膚細胞は、胎児線維芽細胞を含む。胎児皮膚細胞は、不死化させることができ、細胞バンクまたは細胞株から得ることができる。

BEFORE



AFTER



前記水溶液系が、1以上のプロテアーゼ阻害剤をさらに含む、請求項28に記載の組成物。

【請求項34】

前記水溶液系が、1以上の抗微生物剤、抗菌剤、酸化防止剤、保存剤またはそれらの組み合わせおよび混合物をさらに含む、請求項28に記載の組成物。

【請求項35】

皮膚または粘膜の状態、障害または疾患を処置する方法であって、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含む組成物を該処置を必要とする被験体に投与し、それによって、該状態、障害または疾患を処置する工程を含む、方法。

【請求項36】

前記皮膚または粘膜の状態、障害または疾患が、炎症性の皮膚または粘膜の状態、神経性または神経炎症性の皮膚または粘膜の状態、急性または慢性の創傷、急性または慢性の潰瘍または火傷である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

炎症性の皮膚状態を処置する方法であって、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含む組成物を該処置を必要とする被験体に投与し、それによって、該状態を処置する工程を含む、方法。

【請求項38】

前記炎症性の皮膚状態が、外陰部前庭炎症候群、感覚異常性外陰部痛、外陰部痛、乾癬、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、疱疹状皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、外陰部硬化性苔癬、皮脂嚢胞、脂漏性皮膚炎、酒さ、座瘡、ケロイド、掻痒症、白色萎縮、フケ、おむつかぶれ、光線皮膚炎、周囲潰瘍、瘢痕または乾皮症である、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

外陰部痛を処置する方法であって、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含む組成物を該処置を必要とする被験体に投与し、それによって、該状態を処置する工程を含む、方法。

【請求項40】

前記外陰部痛が、外陰部前庭炎症候群である請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記外陰部痛が、外陰硬化性苔癬である請求項39に記載の方法。

【請求項42】

副腎皮質ステロイド、エストロゲン、プロゲステロン、リドカイン、カプサイシン、イソトレチノイン、インターフェロン - 、インターフェロン - 、インターフェロン - 、ダブソン、アシクロビル、三環式抗うつ薬またはそれらの組み合わせもしくは混合物を投与する工程をさらに含む、請求項39に記載の方法。

【請求項43】

1以上の創傷、潰瘍または火傷を処置する方法であって、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含む組成物を該処置を必要とする被験体に投与し、それによって、該1以上の創傷または火傷を処置する工程を含む、方法。

【請求項44】

フィルム、親水コロイド、ヒドロゲル、泡、ワセリン、シリコン、シリコンシート、アルギン酸カルシウムまたはセロハンを投与する工程をさらに含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記組成物が、外部圧迫を伴って投与される、請求項43に記載の方法。

【請求項46】

前記外部圧迫が、1以上の包帯によって施される、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記1以上の包帯が、軽量の伸縮包帯、軽いサポート包帯または圧迫包帯である、請求

10

20

30

40

50

項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

美容または皮膚科学的処置と組み合わせて皮膚の外観を改善する方法であって、1 以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含む組成物を該改善を必要とする被験体に投与し、それによって、該皮膚を処置する工程を含む、方法。

【請求項 4 9】

前記美容および/または皮膚科学的処置が、ケミカルピーリング、フィジカルピーリング、皮膚擦傷法、マイクロピーリング、光および/またはレーザー処置、強力パルス光処置、高周波処置、熱処置、酸素および/またはオゾン処置、電気外科的剥皮またはコブレーション、ムダ毛脱毛、タトゥー除去、ボツリヌス毒素注入、フィラー注入、シリンジリポスカルプチャー、シリンジ脂肪移植、美容または非美容外科的手技、冷凍外科療法または寒冷療法、および/または、- ヒドロキシ酸、アゼライン酸、安息香酸、過酸化ベンゾイル、- ヒドロキシ酸、ベタメタゾン、クエン酸、クリンダマイシン、副腎皮質ステロイド、ジクロフェナク、ジスラノール、フルオロウラシル、グリコール酸、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロキノン、インドメタシン、イソトレチノイン、コウジ酸、乳酸、メトロニダゾール、フェノール、レチノイン酸、レチノール、レチナルアルデヒド、レチノイル - グルクロニド、サリチル酸、硫化セレンウム、スルファセタミドナトリウム、イオウ、タザロテン、トレチノイン、トリクロロ酢酸、尿素もしくはその誘導体を含む局所的薬物適用、またはこれらの美容もしくは皮膚科学的処置の任意の組み合わせである請求項 4 8 に記載の方法。

10

20

【請求項 5 0】

前記美容または皮膚科学的処置が、酒さ処置である請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記被験体が動物である請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記動物がウマである請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記被験体がヒトである請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞タンパク質が、細胞溶解の後に得られる 1 以上の胎児皮膚細胞から得られる請求項 3 5 に記載の方法。

30

【請求項 5 5】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞が、妊娠 6 ~ 2 4 週で得られる、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞が、妊娠 1 2 ~ 1 6 週で得られる、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記胎児皮膚細胞タンパク質が、1 以上の細胞成分を含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

鎮痛剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、酸化防止剤、反対刺激剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、保存剤、タンパク質安定化剤、プロテアーゼ阻害剤、皮膚保護剤、日焼け防止薬またはそれらの組み合わせおよび混合物をさらに含む、請求項 3 5 に記載の方法。

40

【請求項 5 9】

前記組成物が、局所、粘膜、眼、直腸または腔投与に適している、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記組成物が、局所投与に適している、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記組成物が、軟膏、ローション、クリーム、泡、ムース、スプレー、エアロゾル、エ

50

マルジョン、ナノエマルジョン、マイクロエマルジョン、ゲル、ヒドロゲル、溶液または分散液である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 62】

前記組成物が、油中水型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンベースのクリームである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 63】

前記組成物が、水中油型エマルジョンまたは水中油型エマルジョンベースのクリームである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 64】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞タンパク質が、0.001% から 95% の間の濃度で前記組成物に組み込まれる、請求項 35 に記載の方法。

10

【請求項 65】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞タンパク質が、0.01% から 5% の間の濃度で前記組成物に組み込まれる、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記 1 以上の胎児皮膚細胞タンパク質が、0.05% から 0.25% の間の濃度で前記組成物に組み込まれる、請求項 65 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

(発明の分野)

本発明は、皮膚の状態、障害または疾患を患う被験体を処置するために設計された方法および組成物に関する。この組成物は、誘導された細胞溶解の後に胎児皮膚細胞から得られる胎児皮膚細胞タンパク質を含有する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

妊娠期間のある時期まで、胎児の皮膚は、損傷した後、瘢痕形成をまったく伴わずに、あるいは非常に軽微な瘢痕形成を伴うだけで治癒し(瘢痕のない修復(*scarless repair*)または瘢痕のない治癒(*scarless healing*)とも呼ぶ)(非特許文献1)、これは、妊娠の特定の期間の胎児の皮膚における、協調された細胞反応の最適な(均整のとれた)オーケストレーション(調節)を示唆する。しかし、新生児、および大人の皮膚(非胎児の皮膚に相当する)は、損傷した後に瘢痕治癒し、これは、胎児以外の皮膚における協調された細胞反応が、胎児の皮膚ほど最適ではなく、均整がとれていないことを示唆する。

30

【0003】

大きな動物やヒトでは、損傷した後の瘢痕のない修復は、妊娠中期ないし妊娠後期の初期まで起こる。この期間の頃、胎児の皮膚の創傷時の胎児の創傷治癒は、瘢痕のない治癒から瘢痕治癒に移行する。皮膚では、胎児における瘢痕のない修復は、通常の付属器(毛嚢、汗腺、アポクリン腺)を伴う組織化された真皮の再生によって特徴づけられる。瘢痕のない治癒は、少なくとも部分的に、創傷後の均整のとれた(最適な)前-および抗-炎症性反応に相当する、炎症の相対的な欠如の結果であると考えられている。

40

【0004】

瘢痕なしで治癒する能力は、胎児の皮膚に固有であると考えられ、おそらく、サイトカインを含めた多くの調節タンパク質の組織化された相互作用の結果である。これは、以下で説明する。

【0005】

瘢痕のない胎児の創傷は、炎症をほとんど伴わずに治癒し、胎児における修復中の瘢痕化の開始は、急性炎症性浸潤の存在と相関する(非特許文献2)。さらに、瘢痕なしで治癒する創傷への炎症の誘導によって、コラーゲン沈着や瘢痕化が増大する。これは、瘢痕

50

ら5%の濃度で組成物に組み込まれる。最も好ましくは、0.05%から0.25%の濃度で前記組成物に組み込まれる。

【0017】

前記組成物としては、鎮痛剤、麻酔薬、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、酸化防止剤、反対刺激剤(counter irritant)、抗微生物剤、抗菌剤、抗真菌剤、保存剤、タンパク質安定化剤、プロテアーゼ阻害剤、皮膚保護剤、日焼け防止薬、またはそれらの組み合わせおよび混合物を挙げることができる。

【0018】

前記組成物は、局所、粘膜、眼、直腸、または腔投与に適している。好ましくは、前記組成物は、局所的投与に適している。

【0019】

前記組成物は、薬剤または美容用途に適した、軟膏、ローション、クリーム、泡、ムース、スプレー、エアロゾル、エマルジョン、ナノエマルジョン、マイクロエマルジョン、マスク、ゲル、ヒドロゲル、溶液、スポンジ、または分散液であり得る。前記組成物は、油中水型または水中油型エマルジョン、あるいは油中水型または水中油型エマルジョンベースのクリームであり得る。

【0020】

細胞溶解は、誘導されるものであり、自然発生的なものではない。細胞溶解は、力学的に、物理的に、または化学的に実施することができる。好ましくは、細胞溶解は、1以上の凍結融解のサイクルによって実施される。細胞溶解は、1ミリリットルの水溶液系に懸濁させた100個から60,000,000個の胎児皮膚細胞を用いて実施することができる。より好ましくは、細胞溶解は、10,000,000個から20,000,000個の胎児皮膚細胞を用いて実施される。水溶液系は、生理緩衝液系であり得る。より好ましくは、水溶液系は、リン酸緩衝食塩水系である。水溶液系は、1以上のタンパク質安定化化学物質、プロテアーゼ阻害剤、抗微生物剤、抗菌剤、酸化防止剤、保存剤、またはそれらの組み合わせおよび混合物をさらに含むことができる。

【0021】

本発明はまた、皮膚または粘膜の状態、障害または疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に組成物を投与することを含む方法を提供する。ただし、前記組成物は、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含み、それによって、前記の状態、障害または疾患を処置する。皮膚または粘膜の状態、障害または疾患は、炎症性の皮膚または粘膜の状態、神経性または神経炎症性の皮膚または粘膜の状態、急性または慢性の創傷、急性または慢性の潰瘍または火傷であり得る。

【0022】

本発明はまた、炎症性の皮膚状態を処置する方法であって、それを必要とする被験体に組成物を投与することを含む方法を提供する。ただし、前記組成物は、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含み、それによって、前記状態を処置する。炎症性の皮膚状態は、外陰部前庭炎症候群、感覚異常性外陰部痛、外陰部痛、乾癬、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、疱疹状皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、外陰部硬化性苔癬、皮脂嚢胞、脂漏性皮膚炎、酒さ、座瘡、ケロイド、掻痒症、白色萎縮、フケ、おむつかぶれ、光線皮膚炎(photo-dermatoses)、周囲潰瘍、瘢痕、または乾皮症であり得る。

【0023】

本発明はまた、外陰部痛を処置する方法であって、それを必要とする被験体に組成物を投与することを含む方法を提供する。ただし、前記組成物は、1以上の胎児皮膚細胞タンパク質および許容される担体を含み、それによって、前記状態を処置する。好ましくは、外陰部痛は、外陰部前庭炎症候群または外陰硬化性苔癬である。この方法は、副腎皮質ステロイド、エストロゲン、プロゲステロン、リドカイン、カプサイシン、イソトレチノイン、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、ダブソン、アシクロビル、三環式抗うつ薬、あるいはそれらの可能な組み合わせまたは混合物を投与

10

20

30

40

50

た局所用調製物に組み込まれる。

【0067】

この発明の別の実施形態では、前記胎児皮膚細胞を培養した後に得られる調整培地は、局所、粘膜、眼、直腸、および/または腔適用に適した担体、製剤、または装置に組み込まれる。

【0068】

前記組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患には、これらに限定されないが、炎症性の皮膚状態、神経性または神経炎症性の皮膚状態、急性および慢性の創傷、急性および慢性の潰瘍、および火傷が含まれる。

【0069】

好ましい実施形態の1つでは、炎症性、神経性、かつ/または神経炎症性の皮膚状態は、外陰部前庭炎および外陰部硬化性苔癬を含む外陰部痛である。

【0070】

この発明の別の実施形態では、前記組成物によって処置される前記皮膚の状態、障害または疾患としては、粘膜または粘膜の組織が処置された皮膚と隣接しているところの粘膜の状態、障害または疾患が挙げられる。

【0071】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には、座瘡、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、白色萎縮、フケ、皮膚炎、手の湿疹、疱疹状皮膚炎、おむつかぶれ、湿疹、全身性剥脱性皮膚炎、ケロイド、局所性および/または全身性掻痒症、光線皮膚炎、周囲潰瘍、乾癬、瘢痕、皮脂嚢胞、脂漏性皮膚炎、酒さ、および/または乾皮症がさらに含まれる。

【0072】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には創傷も含まれ、急性および慢性の創傷（潰瘍）も含まれ、急性および慢性の潰瘍、および/または火傷も含まれる。

【0073】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には、皮膚同種移植、皮膚自家移植、三次元皮膚構築、かつ/または他の創傷ケアレジメンを用いる単回または反復的な処置の間の、かつ/または処置の後の、創傷、潰瘍、および/または火傷が、さらに含まれる。

【0074】

手術後の創傷も、本発明の組成物によって処置される。手術には、それだけには限らないが、非美容、美容、形成、および/または再建外科処置が含まれる。

【0075】

美容、形成、および再建外科処置には、これらに限定されないが、乳房リフト、乳房増大または縮小、フェイスリフト、額リフト、鼻の手術、耳の手術、眼瞼の手術、腹部の手術、リポスカルプチャー（liposculpturing）、脂肪吸引、瘢痕修正、脂肪移植、軟組織増大、冷凍外科療法または寒冷療法、毛髪移植、爪の手術、硬化療法、レーザー手術、タトゥー除去、および/または静脈手術が含まれる。

【0076】

さらに、前記組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患は、これらに限定されないが、正常な皮膚および/または健康な皮膚、内因的および/または外因的に老化した、あるいは光老化した皮膚を含めて、病気によるものではない皮膚状態を含む。さらに、前記組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患は、美容製品、薬学的または皮膚科学的製品、家庭用品、工業製品、および/または皮膚に有害な成分（腐食性薬品、皮膚刺激物および皮膚アレルギーなど）を含有する製品にさらされた（に接触した）皮膚を含む。

【0077】

美容および/または皮膚科学的製品には、これらに限定されないが、1以上の皮膚摩擦

10

20

30

40

50

女性では、硬化性苔癬は、外陰部痛の一般的カテゴリに分類される。

【0108】

乾癬は、「かゆみ」に対するギリシア語からその名前を受けた永続的な皮膚病である。皮膚は、炎症を起こし、多くの場合、頭皮、肘、膝、および腰背部に、銀白色の鱗屑を伴う、赤く肥厚した領域を生じる。場合によっては、乾癬が、弱いので、それに罹っていることを気づかないこともある。まったく逆に、重い乾癬が、体の大きな領域を覆う可能性もある。

【0109】

乾癬の原因は、未知である。しかし、最近の発見によれば、それが、T細胞、樹枝細胞および炎症性のサイトカインによって仲介される皮膚の慢性的な炎症性の異常であることが示唆されている (Nat Rev Immunol, 2005, 5: 699~711)。炎症のため、皮膚は、3~4日ごとに、非常に急激に剥がれ落ちる。皮膚が、切断される、ひっかかれる、こすられる、あるいは、激しく日焼けしてから10から14日後に、しばしば新しい斑点が見られる。乾癬はまた、敗血性咽頭炎などの感染によって、また、ある種の医薬品によって活性化される可能性がある。冬には、皮膚の乾燥および日光不足の結果として、時として再発が起こる。

【0110】

乾癬には、多くの形態がある。それぞれ、重症度、期間、位置、また、鱗屑の形状およびパターンが異なる。最も一般的な形態は、小さい赤い隆起から始まり、こうした領域は、徐々に、より大きく拡大し、鱗屑の形態になる。表面の鱗屑が容易にかつ頻繁に剥がれ落ちる一方、表層下の鱗屑は固着する。これが除去される場合、敏感な、露出した皮膚は出血する。こうした小さい赤い領域はその後拡大し、時として非常に大きくなる。肘、膝、鼠径部および生殖器、腕、脚、手のひらおよび足裏、頭皮および顔、体のしわ、および爪は、乾癬によって最も一般的に影響を受ける領域である。それは、体の両側の同じ場所に頻繁に現れる。乾癬に罹った爪は、その上に小さい穴を有する。爪は、剥がれやすくなる、厚くなる、あるいはぼろぼろになる可能性があり、処置は難しい。インバーズ (inverse) 乾癬は、腋窩に、乳房下に、また、鼠径部、臀部、および生殖器のまわりの皮膚のしわに生じる。滴状乾癬は通常、小児および若年成人を冒す。これは、皮膚上に出現する多数の小さく赤い滴様でうるこ状の斑点を伴い、咽頭炎の後に頻繁に現れる。これは、数週間または数ヵ月で、自然にきれいになることが多い。乾癬を患う人々の最高30%は、関節炎の症状を有する可能性があり、5~10%は、様々な関節の関節炎由来の、ある種の機能的障害を有する可能性がある。皮膚の疾患が酷い場合、人によっては、関節炎は、より状態が悪い。患者の皮膚の状態が改善する場合、関節炎は改善することもある。

【0111】

酒さは、主として顔の皮膚の一般的な慢性的皮膚疾患である。これは、30代から40代に一般的であり、40歳や50歳でピークに達する。酒さの病態生理学は、炎症性であると考えられ、大部分の処置は、何らかの方法で炎症性のプロセスを調節する (Cutis, 2005, 75 (3 Suppl): 27~32)。局所用薬剤としては、ナトリウムスルファセタミドおよびイオウ、メトロニダゾール、アゼライン酸、および過酸化ベンゾイル/クリンダマイシンの様々な調合物が含まれる。経口用薬剤として、従来の用量および抗菌よりも低い (subantimicrobial) 用量の抗生物質が含まれる。酒さの処置の進行におけるパラダイムシフトは、酒さのサブタイプに基づいて、こうした薬剤および他の薬剤の、単独での、あるいは、段階的な、様々な組み合わせでの使用を包含する。

【0112】

初期の段階の酒さは、主に頬の、永続的な紅斑および毛細血管拡張、しばしばそれに続く、丘疹および膿疱性丘疹によって特徴づけられる。その後、結合組織および皮脂腺のび漫性の過形成が起こる可能性がある。これは、鼻の肥厚 (いわゆる酒さ鼻) を引き起こす可能性がある。酒さは、段階的に起こり、目に影響を与える可能性があり、最も一般的に

は、眼瞼炎および結膜炎をもたらす。顔の他に、他の部分（耳介後方領域、首、胸、背中、および頭皮など）も影響を受ける可能性がある。臨床的外観は、座瘡と同様であり得るが、酒さは、第1に小胞性の疾患でない。アメリカでは、約1400万人が罹患している。その赤い顔の、座瘡に似ている外見のため、処置せずに放置した場合、それはかなりの心理的、社会的、および職業的問題を引き起こす可能性がある。

【0113】

皮膚炎は、皮膚の炎症に相当する。皮膚炎は事実上、皮膚に炎症を起こさせるいくつかの皮膚状態を指す。皮膚炎は、水疱形成した、赤い、腫れた、痂皮化された、うろこ状の、滲出する、あるいはかゆみをもつ皮膚によって特徴づけられる。ある種のタイプの皮膚炎が、アレルギーによって引き起こされるのに対し、大多数は、いかなる既知の原因ももたない。医師または他の健康管理専門家による臨床的ケアを必要とする多くのタイプの皮膚炎が存在する。

10

【0114】

アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹または単なる湿疹）は、異質な群の様々な非感染性皮膚疾患であり、これは、刺激性ならびに免疫性の機構によって引き起こされる可能性がある。これは、最も一般的な皮膚病のカテゴリである。湿疹性の異常はまた、しばしば起こる職業病である。湿疹は、特定の疾患ではなく、臨床的所見の一群であり、その急性期には、紅斑、丘疹、小胞、痂皮、滲出および浮腫と共に、その慢性期には、皮膚の肥厚、苔蘚化、および剥れと共に顕在化する可能性がある。かゆみは、指標症状である。用語「皮膚炎」および「湿疹」は、しばしば同義的に使用されるが、急性の炎症性病変を記載するために、用語「皮膚炎」を使用し、角質増殖を伴うかなり慢性的な表皮病変に対して用語「湿疹」を使用する著者もいる。どちらの用語も、しばしば同義的に使用されるが、用語「皮膚炎」が、湿疹性でない疾患（ジューリング疱疹状皮膚炎など）にも使用される可能性があるという事実は知っておかなければならない。

20

【0115】

手の皮膚炎（手の湿疹）は、一般的である。手の発疹は通常、敏感な皮膚と刺激の組み合わせ、または触れた材料からのアレルギー反応からもたらされる。手の皮膚炎を患う人は、他の場所にも皮膚炎を有することが多い。

30

【0116】

接触皮膚炎は、皮膚が、ある種の物質と接触した後に起こる生理学的反応である。こうした反応の約80パーセントは、皮膚に対する刺激物によって引き起こされる。こうした反応の残りの20パーセントは、アレルギー反応を誘発するアレルゲンによって引き起こされる。アレルギー反応では、反応が、即時ではなく、数日後に開始する可能性がある。刺激物によって引き起こされる、アレルギー反応でない接触皮膚炎は、刺激物との直接的接触から起こる。

40

【0117】

大人および子供におけるアレルギー性接触皮膚炎の最も一般的な原因としては、石鹼、洗剤、香水、おむつ、様々な食品、刺激の強いペーパーローション、植物、ならびに金属、化粧品が挙げられ、医薬品も、接触皮膚炎反応を引き起こす可能性がある。ツタウルシ（これは、有毒オークおよびウルシを含む植物ファミリーの一部である）は、接触皮膚炎反応の最も一般的な原因の1つである。数千の化学薬品は、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある。ニッケル、クロム、および水銀は、接触皮膚炎を引き起こす最も一般的な金属である。ニッケルは、模造宝石類、ベルトバックル、および腕時計、ならびに衣類のジッパー、スナップ、およびホックに見られる。多くのタイプの化粧品は、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性がある。パラ-フェニレンジアミンまたはそれらの誘導体を含む永久的な染毛剤は、最もよくある原因である。問題を引き起こす可能性がある他の製品としては、半永久的な染毛剤または衣類に使用される染料、香水、アイシャドウ、マニキュア液、口紅、およびある種の日焼け防止薬が挙げられる。ネオマイシン（抗生物質クリーム中に見られる）は、医薬品接触皮膚炎の最も一般的な原因である。ペ

40

50

ニシリン、サルファ剤医薬品、および局所麻酔薬（ノボカインまたはパラベンなど）は、可能性のある他の原因である。

【0118】

接触皮膚炎の最も一般的な症状としては、以下を挙げることができる：皮膚の軽度の赤みおよび腫れ、皮膚の水疱形成、かゆみ、皮膚の剥れ、および一時的な肥厚。最も反応が重いのは、接触部位である。接触皮膚炎の症状は、他の皮膚状態に似ている可能性がある。しかし、各々が覚える症状は異なる可能性がある。

【0119】

疱疹状皮膚炎は、小さい水疱または小胞のクラスターの発生（体液を含有する皮膚の小さい上昇）、および小さい隆起または丘疹（皮膚上の小さい中実の上昇）によって特徴づけられる、強烈に掻痒性の（かゆみを伴う）皮膚病である。疱疹状皮膚炎は、主に15から60歳の人がかかる。疱疹状皮膚炎は、皮膚下のIgA沈着物の存在に関連する。こうした沈着は、食事中にグルテン（タンパク質）（例えば、小麦、オオムギ、ライ麦およびオート麦製品中にみられるものなど）を摂取するのに応答して起こる。しかし、一旦、IgA沈着が起こると、それぞれがグルテンを含まない場合であっても、それらは、体によってゆっくりと除去される。この疾患は、アフリカ系米国人またはアジア人には一般的ではない。疱疹状皮膚炎を患う人々は、自己免疫異常および甲状腺の疾患の発生率が高いことが多い。

10

【0120】

疱疹状皮膚炎の最も一般的な症状としては、主に、肘、腰背部、臀部、膝、および頭の後ろの、かゆい、小さい水疱のクラスターを挙げることができ、かゆみや炎症は、重いことが多い。大抵の人はまた、その腸にある種の損傷を有することとなる。

20

【0121】

疱疹状皮膚炎の症状は、他の皮膚状態に似ている可能性がある。しかし、各々が覚える症状は異なる可能性がある。

【0122】

全身性剥脱性皮膚炎は、ある種の薬物に対する反応に起因する、あるいは別の皮膚状態からの合併症の結果としての、全皮膚表面の重い炎症である。場合によっては、リンパ節ガン（リンパ腫）が、全身性剥脱性皮膚炎を引き起こす可能性がある。しかし、原因は、見つからないことが多い。

30

【0123】

以下は、全身性剥脱性皮膚炎の最も一般的な症状である。しかし、各々が覚える症状は異なる可能性がある。症状としては、以下を挙げることができる：皮膚の極度の赤み、剥れ、皮膚の肥厚、かゆみ、リンパ節の腫れ、発熱、損傷を受けた皮膚を介する体液およびタンパク質の喪失。全身性剥脱性皮膚炎の症状は、他の皮膚状態に似ている可能性がある。

【0124】

皮脂または表皮嚢胞は、表皮細胞が、皮膚内に、より深く移動し、増加する場合に出現する、皮膚下の移動可能な小さい塊である。こうした細胞は、嚢胞の壁を形成し、柔らかく黄色がかった物質を分泌し、これが、嚢胞を満たす。壁が断裂された場合、この物質は、周囲の皮膚に分泌され、これが、刺激および炎症を引き起こす。皮脂嚢胞は、頭皮、顔、耳、背中、または鼠径部領域にしばしば出現する。皮脂嚢胞は、ブロックされた腺または管である可能性がある。

40

【0125】

脂漏性皮膚炎は、鱗屑を脱落させる、赤くかゆみをもつ皮膚によって特徴づけられる、皮膚の上層の炎症である。遺伝的な状態、脂漏性皮膚炎は、寒冷な気象条件によってしばしば悪化する。脂漏性皮膚炎は、乳児期に一般的である。乳児では、頭皮上のその特徴のあるうろこ状の外観のため、こうした状態は、「乳痂」とも呼ばれる。しかし、乳痂はまた、おむつの領域にも起こる可能性がある。この年齢層における脂漏性皮膚炎は、通常最初の年に、自然に治る。脂漏性皮膚炎が中年で起こる場合、この状態は通常、より断続的

50

である。さらに、脂漏性皮膚炎が老年期で起こる場合、この状態は通常、より断続的である。皮膚または毛髪が脂性である人はまた、脂漏性皮膚炎を発症するリスクが、より高い。

【0126】

脂漏性皮膚炎に伴う症状としては、以下を挙げることができる：頭皮のかゆみ、頭皮上の乾燥したまたは脂性の鱗屑；生え際に沿った、耳の後ろ、外耳道中、眉上、鼻の回り、および/または胸上の黄色または赤色のうろこ状発疹。脂漏性皮膚炎の症状は、他の皮膚状態に似ている可能性がある。しかし、各々が覚える症状は異なる可能性がある。

【0127】

座瘡は、詰まった孔（黒色面皰および稗粒腫）、炎症を起こした吹出物（膿疱）、および色の濃い（*deeper*）塊（瘤）を有する皮膚状態である。座瘡は、顔、ならびに首、胸、背中、肩、および上腕に生じる。座瘡は、患者の外観を損ない、患者を悩ませる可能性がある。座瘡を処置しないと、永久的な瘢痕が残る可能性がある。座瘡の瘢痕化を回避するためには、座瘡を処置することが重要である。

10

【0128】

ケロイドは、その肥満細胞含有のため、紅斑性で、圧痛があり、隆起しており、色素過剰であり、岩のような堅さであり、不定的に掻痒性である。ケロイドは、より濃い色の人種に一般に生じる良性の繊維の増殖である。ケロイド瘢痕は、12ヵ月以上持続するはずであり、元々の創傷の範囲を越えて縁が広がる。ケロイドは、外科的な切開、外傷性創傷、予防播種部位、火傷、水痘、座瘡、またはさらに軽いかき傷などの皮膚損傷から生じる。これらは、衣類の擦れから、または他の形の摩擦から刺激される可能性がある。

20

【0129】

創傷治癒の初期の段階では、細胞外基質が堆積するのに対して、コラーゲンおよびプロテオグリカンが、線維芽細胞によって得られる。正常な皮膚または成熟した瘢痕では、線維芽細胞がコラーゲンおよびプロテオグリカンを蓄積させる速度は、時間とともに低下する。しかし、ケロイド瘢痕では、創傷治癒の過程が、加速した速度で継続し、線維芽細胞の過度に反応性の高い増殖が、数週間から数ヶ月継続する。ケロイド形成の病因は、依然として完全に理解されるわけではないが、インターロイキン1およびトランスフォーミング成長因子- α などのサイトカインが、コラーゲン代謝を変化させ、それによって、ケロイド形成をもたらすことが原因である可能性があると仮定されている。すなわち、新生血管内皮細胞がトランスフォーミング成長因子- β を発現し、その後、隣接する線維芽細胞によってTGF- β が産生される。I型およびVI型コラーゲン遺伝子の発現はまた、ケロイドの組織では増強される。

30

【0130】

掻痒症は、かゆみに対する医学用語である。これは、掻きたいという願望を誘う感覚と定義される。かゆみは、欲求不満の重大な原因および患者にとっての苦痛であり得る。かゆみの厳密な原因は、未知であり、また、これは、複雑なプロセスである。最後に、これは、（ヒスタミンなどのある種の化学製品に反応して、その後、脳内でこうしたシグナルを処理する）皮膚中の神経に参与している。掻痒症は、ある種の皮膚病の症状、また、時として内部のプロセスの出現である可能性がある。皮膚の徴候または内的疾患が存在しない他の患者では、掻痒症は、神経系内のかゆみ感覚の誤った処理に起因する可能性がある。

40

【0131】

突出的な症状の頻発に伴って、かゆみを有する可能性がある、多くの皮膚の状態、障害または疾患が存在する。その例は、じんま疹、これらに限定されないが、水痘および湿疹であるだろう。ある種の皮膚状態は、明白な発疹を示さずに、掻痒症の症状のみを示す。乾燥した皮膚は、例えば、年輩者において非常に一般的であり、（特に冬に）目に見える発疹の徴候がないのに、実際にはかゆい可能性がある。掻痒症は、通常潜行性の乾燥皮膚に続発するが、これは、内的状態の出現である可能性がある。皮膚の昆虫刺症およびある種の寄生虫侵入（例えば疥癬およびシラミ）は、非常にかゆい可能性がある。

50

、およびそれらの適切な組み合わせが挙げられる。

【0235】

抗菌OTC薬物としては、アルコール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、カンファー処理(camphorated)メタクレゾール、カンファー処理(camphorated)フェノール、オイカリプトール、ヘキシルレゾルシノール、イソプロピルアルコール、メントール、塩化メチルベンゼトニウム(methylbenzethonium)、サリチル酸メチル、フェノール、ポビドンヨード、チモール、バシトラシン、バシトラシン亜鉛、塩酸クロルテトラサイクリン、硫酸ネオマイシン、塩酸テトラサイクリン、クリオキノール、ハロプロジン、硝酸ミコナゾール、トルナフテート、ウンデシレン酸およびそのカルシウム、銅、および亜鉛との塩、クロトリマゾール、レゾルシノール、酢酸レゾルシノール、サリチル酸、イオウ、過酸化ベンゾイルおよびそれらの適切な組み合わせが挙げられる。

10

【0236】

理想的には、胎児皮膚細胞タンパク質の活性を妨害しない、あるいは最小限にしか妨害しない薬剤、成分、および/または活性物質が選択される。

【0237】

上のOTC薬の濃度または濃度範囲は、当業者に知られている。さらに、こうしたOTC薬の様々な組み合わせが可能である可能性がある。

【0238】

薬剤組成物の調製に関する情報は、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations」(S.K. Niazi編、CRC Press、Boca Raton、2004)の第3巻:「Liquid Products」、第4巻:「Semisolid Products」、および第5巻:「Over-the-Counter Products」に出ている。さらに、美容または薬用化粧品(cosmeceutical)組成物の調製に関する情報は、Happy Magazineの処方集(formulary archive)(<http://www.happi.com/special/formula1.htm>)に出ている。さらに、美容または薬用化粧品組成物の処方の情報はまた、多様な成分供給元(Croda、Ciba、BASF、Dow Chemicalsなど)から得られる可能性がある

20

(組成物の使用)

本発明はまた、被験体の皮膚の感受性のあるまたは罹患した領域に、処置有効量の本発明の組成物を投与することによって、皮膚の状態、障害または疾患を予防または処置するための方法を提供する。

30

【0239】

処置または予防される皮膚の状態、障害または疾患としては、これらに限定されないが、炎症性の皮膚状態、神経性または神経炎症性の皮膚状態、急性および慢性損傷、急性および慢性潰瘍、および火傷が挙げられる。

【0240】

好ましい実施形態の1つでは、炎症性、神経性、および/または神経炎症性の皮膚状態は外陰部痛(外陰部前庭炎および外陰部硬化性苔癬を含む)である。

40

【0241】

この発明の別の実施形態では、前記組成物によって処置される前記皮膚の状態、障害または疾患としては、粘膜または粘膜の組織が、処置される皮膚と隣接している場所での、粘膜の状態、障害または疾患が挙げられる。

【0242】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には、さらに、座瘡、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、白色萎縮、フケ、皮膚炎、手の湿疹、疱疹状皮膚炎、おむつかぶれ、湿疹、全身性剥脱性皮膚炎、ケロイド、局所性または全身性掻痒症、光線皮膚炎、周囲潰瘍、乾癬、瘢痕、皮脂嚢胞、脂漏性皮膚炎、酒さ、および

50

／または乾皮症が含まれる。

【0243】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には、損傷（急性および慢性損傷を含めて）；潰瘍（急性および慢性潰瘍を含めて）；および／または火傷も含まれる。

【0244】

本発明の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患の例には、さらに、単回または反復的な処置の後および／または処置中の皮膚移植（同種移植、自家移植）、三次元皮膚構築、および／または他の損傷ケアレジメンを用いる単回または反復的な処置中かつ／または処置後の損傷、潰瘍、および／または火傷が、さらに含まれる。

10

【0245】

手術後の損傷も、本発明の組成物によって処置される。手術には、これらに限定されないが、非美容、美容、形成のおよび／または再建外科処置が含まれる。

【0246】

美容、形成、および再建外科処置には、これらに限定されないが、乳房リフト、乳房増大または縮小、フェイスリフト、額リフト、鼻の手術、耳の手術、眼瞼の手術、腹部の手術、リポスカルプチャー、脂肪吸引、瘢痕修正、脂肪移植、軟組織増大、冷凍外科療法または寒冷療法、毛髪移植、爪の手術、硬化療法、レーザー手術、タトゥー除去、および／または静脈手術が含まれる。

【0247】

さらに、前記の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患は、これらに限定されないが、正常な皮膚および／または健康な皮膚、内因的および／または外因的に老化した、あるいは光老化した皮膚を含めて、病気ではない皮膚状態を含む。さらに、前記の組成物によって処置される皮膚の状態、障害または疾患は、美容製品、薬学的または皮膚科学的製品、家庭用品、工業製品、および／または皮膚に有害な成分（腐食性薬品、皮膚刺激物および皮膚アレルギーなど）を含有する製品にさらされた（接触した）皮膚を含む。

20

【0248】

美容および／または皮膚科学的製品には、これらに限定されないが、1以上の皮膚摩擦材、表皮剥離剤、疣除去剤、脱毛剤、ケミカルピーリング、フィジカルピーリング、セルフトンニング成分、香料、脱臭剤、フケ防止活性物質、抗座瘡活性物質、抗炎症剤、抗酒さ活性物質、抗乾癬活性物質、メイクアップ化粧品、染料、着色添加物、色素、スキンライトナー、肌美白剤、酸化防止剤、脂質、肌用栄養剤、日焼け防止薬、界面活性剤、ポリマー、タンパク質、筋弛緩剤、老化防止成分、しわ防止剤、保湿剤、保水剤、ビタミン、皮膚軟化剤、被膜剤、リポソーム、ナノ粒子、マイクロ粒子、ナノスフィア、マイクロスフィア、および／またはそれらの任意の可能な混合物および組み合わせを含有する製品が含まれる。

30

【0249】

この発明の別の群の好ましい実施形態では、前記の組成物は、美容および／または皮膚科学的処置から生じる、皮膚および／または皮膚状態を処置するために使用される。美容および／または皮膚科学的処置には、これらに限定されないが、ライトケミカルピーリング、ミディアムケミカルピーリング、ディープケミカルピーリング、フィジカルピーリング、ワキシング、マイクロピーリング、皮膚擦傷法、光処置（強力パルス光、光変調、可視、非可視、赤外線、および／または紫外線光を用いる処置）、レーザー処置、高周波処置、熱処置（温熱、寒冷、温熱および寒冷の繰り返し）、電気処置、超音波処置、力学的処置（マッサージ、圧迫、吸入、パイプレーション、擦れ、擦過）、酸素および／またはオゾン処置、注入および／またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。前記組成物は、美容および／または皮膚科学的処置の前に、後に、かつ／または間に（並行して）、前記美容および／または皮膚科学的処置と組み合わせて使用される。

40

【0250】

50

クリーム1（実施例7に述べる通りに調製される）およびクリーム2（実施例7に述べる通りに調製される）；2つの同様の水中油型エマルジョンベースの調合物（両方とも0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有する）を、外陰部の前庭炎症候群を処置するために使用する条件下で評価した。

【0316】

最初の6から8週間、外陰部前庭炎の患者は、1日2回（朝および夕方）、人さし指を用いて、前庭の下部の周囲に、3時の方から9時の方までU字型にクリームを適用した。適用1回あたり、約0.2ml（グリーンピースの大きさに相当する）のクリームを適用した。6から8週後、症状が、安定化する、あるいは消えるまで、1日1回の適用を継続した。一旦症状が安定化する、あるいは消えたら、症状の再発生を予防するために、1日に1回、あるいはまたは便宜のクリームの適用を継続した。

10

【0317】

クリーム1を、外陰部前庭炎の長期にわたる病歴（2から10年の間； 4 ± 3 年）をもつ13人の女性のパネル（20から39歳の間の年齢； 28 ± 5 年）において試験した。このクリームの有効性は、指標としてその性生活の質を問う患者の問診を通じて、主観的に評価した。すべての患者は、1日2回のクリーム使用の3から8週（ 5 ± 2 週）後に、性生活の質の改善を報告した（図1）。この期間の後、62%の患者は、通常の、痛みを伴わない性交が可能であることを報告した。31%は、かなり良好な、1人の患者（8%）は、より良好な性生活を報告した。このクリームは、すべての患者において、十分な許容性を示していた；刺激、アレルギー、タキフィラキシー、または膣フローラの変化の徴候は、報告または観察されなかった。

20

【0318】

クリーム2を、外陰部前庭炎の長期にわたる病歴（1から3年の間； 2 ± 1 年）をもつ10人の女性のパネル（17から30歳の間の年齢； 23 ± 4 年）において試験した。このクリームの有効性は、指標としてその性生活の質を問う患者の問診を通じて、主観的に評価した。

【0319】

すべての患者は、1日2回のクリーム使用の2から8週（ 5 ± 2 週）後に、性生活の質の改善を報告した（図2）。この期間の後、60%の患者は、通常の、痛みを伴わない性交が可能であることを報告し、40%は、かなり良好な性生活を報告した。このクリームは、すべての患者において、十分な許容性を示していた；刺激、アレルギー、タキフィラキシー、または膣フローラの変化の徴候は、報告または観察されなかった。

30

【0320】

問診による外陰部の痛みの主観的評価に加えて、これらの女性のうちの6人について、外陰部の疼痛閾値を、Semmes Weinstein Von Frey Aesthesiometer（Frey Filamentsとも呼ばれる）を用いて処置の前後で量的に測定した。これらの女性は、年齢が17~30歳の間（ 24 ± 5 年）であり、1~2年（ 2 ± 0 年）間の外陰部前庭炎の病歴を有していた。

【0321】

クリーム2の1日2回の使用の8週後、平均化された外陰部疼痛閾値の、 3.7 ± 3.2 mNから 112.6 ± 80.7 mNまでの有意に30倍の増加が測定され、問診によって得られる結果が確認された。この後者の数値は、健康な女性についてBohm-Stark et al.（Pain 2001、94、177~183）によって報告された 158 ± 33 mNに近い。

40

【0322】

まとめると、これらの結果は、クリームを用いる処置中および/または処置後に、患者によって報告される性生活の改善は、痛みが低下された、あるいは痛みを伴わずに性交および/または他の性行動を行う能力の結果であることを示す。膣挿入（penetration）または膣および外陰部の領域の擦れおよび摩擦に対して誘導される圧迫時の疼痛閾値の増大に加えて、上で述べた通りのクリーム1および2を繰り返して使用することに

50

よって、さらに、前庭の赤みまたは紅斑（クリームの使用より前に存在する）、掻痒症（かゆみ）および灼熱感が低下する。

【0323】

その結果、前記クリームは、外陰部前庭炎症候群の処置に有益であることが示された。

【0324】

（実施例9：前記組成物を用いる外陰部硬化性苔癬の処置）

クリーム2（実施例7に述べる通りに調製される）を、外陰部硬化性苔癬を患う9人の女性のパネル（17から30歳の間の年齢； 23 ± 4 年）において試験した。クリームの有効性は、婦人科医によって視覚的に評価した。外陰部へのクリーム（Cream）2の1日2回の適用によって、外陰部の硬化性苔癬症状は有意に改善された。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

10

【0325】

その結果、前記クリームは、外陰部硬化性苔癬の処置に有益であることが示された。

【0326】

（実施例10：前記組成物を用いるアトピー性皮膚炎または湿疹の処置）

クリーム1（実施例7に述べる通りに調製される）、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有する水中油型エマルジョンベースの調合物を、2つの研究において、アトピー性皮膚炎または湿疹に対して使用される条件下で評価した。

【0327】

片方の研究では、クリーム1を、5人のアトピー性および/または刺激性の手の湿疹患者に対して研究した。患者は、17から58歳（ 33 ± 16 年）であった。処置の初めには、患者に、クリームを1日2から3回適用した。その後、適用の頻度を、1日1回から2回に低下させた。患者は、1ヶ月から数ヶ月の間、このクリームを適用した。総合評価、ならびに、掻痒、紅斑、小胞、浮腫、剥れ、苔癬化、およびひびまたは割れ目などの症状を、処置の前後で、0から4までの段階（0 = 症状なし、1 = 軽度、2 = 中程度、3 = 重度、4 = 非常に重度）を用いて評価した。

20

【0328】

1人の患者以外はすべて、1から6ヶ月のクリーム使用後、湿疹（総合評価）の全体的な重症度は、少なくとも1段階低下した（図4）。特に言及する価値のあることは、クリームの使用後の、掻痒症（かゆみ）の著しい低下、および鱗屑、ひび、または割れ目の存在の大部分の減少である。掻痒症は、1人の患者以外では、完全に低下し、それぞれのかゆみまたは掻痒スコアは、平均で80%低下した。さらに、それぞれのスコアは、すべての5人の被験体について、平均で、紅斑について58%、小胞について50%、浮腫について67%、亀裂について53%、苔癬について28%、および割れ目について53%減少した。

30

【0329】

このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

【0330】

別の研究では、クリーム1を、23人の湿疹患者に対して研究したが、15人は、手が激しく裂け目を生じた、ひび割れた状態；手の湿疹の形であった。患者は、5から75歳であった。患者は、評価期間中の毎日最高3回、クリームを適用した。

40

【0331】

手の湿疹の外観および症状は、数週間から数ヶ月後の継続使用の後、1人の患者以外は、著しく改善した。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

【0332】

その結果、クリーム1は、湿疹の処置；特に手の湿疹、また、裂け目を生じた手、ひび割れた手の処置に有益であることが示された。

【0333】

50

(実施例 11 : 組成物を用いる乾癬の処置)

クリーム 1 (実施例 7 に述べる通りに調製される) を、3 人の乾癬患者のパネルにおいて試験した。患者は、評価期間中、毎日最高 3 回、クリームを適用した。1 人の患者以外は、乾癬の外観および症状は、著しく改善した (図 5)。この患者は、研究プロトコルに記載される通りにクリームを適用していなかった。数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

【0334】

その結果、クリーム 1 は、乾癬の処置に有益であることが示された。

【0335】

(実施例 12 : 組成物を用いる酒さの処置)

クリーム 2 (実施例 7 に述べる通りに調製される) を、皮膚ケアレジメンおよび / または酒さ薬物療法と組み合わせて、数人の酒さ患者において試験した。2 つの代表的な酒さ症例が報告されている ; 1 つは、脂漏性皮膚炎を伴わず (症例 1)、もう 1 つは、脂漏性皮膚炎を伴う (症例 2)。

【0336】

片方の研究では、クリーム 2 (実施例 7 に述べる通りに調製される) の使用の前に、酒さ患者 (白色人種の女性、58 歳) は、1 日 2 回 6 週間、MD Forte Facial Cleanser II (15% グリコール化合物を含有)、MD Forte Replenish Hydrating Cream、および Physiogel (登録商標) Cream (Stiefel Laboratories) を使用したが、紅斑性 (erythematous) 毛細血管拡張症の酒さの著しい改善は見られなかった (図 6、写真「適用前」)。

【0337】

Physiogel (登録商標) Cream の投与を中断し、その代わりに患者は、最初の 6 週間に使用したのと同じ洗顔剤および保水クリームと共にクリーム 2 を使用した。クリーム 2 の 1 日 2 回、2 週間の適用後、顔全体、額、鼻、頬、およびあごの酒さの紅斑の減少が観察された (図 6、写真「適用後」)。

【0338】

別の研究では、クリーム 2 の使用の前に、額 (頭皮の空白 (scalp clear)) の発疹の 6 ヶ月の病歴を有する患者 (白色人種の女性、41 歳) を、2 週間、Elocon (登録商標) (0.1% フランカルボン酸モメタゾン軟膏 ; Schering Corp.) で処置した。Elocon (登録商標) の使用を中断すると、一週間後、額は再び発赤した。

【0339】

その後、患者は、RH 洗浄剤および RH クリームと組み合わせて、4 週間、1 日 2 回、Finacea (登録商標) ゲル (Berlex Laboratories によって流通している) を適用した。脂漏性皮膚炎および酒さは、この期間中に少なくとも 75% 改善し、額全体を通してすべての炎症性の病変および紅斑が減少した (図 7、「適用前」写真)。

【0340】

この期間の後、患者は、RH 洗浄剤および RH クリームと共に、Finacea (登録商標) Gel (ゲルは最初に適用された) と組み合わせて、クリーム 2 の使用を開始した。処置計画にクリーム 2 を追加することは、患者が症状からほぼ回復するのを助けた。1 日 2 回の適用の 7 週間後、脂漏性皮膚炎および酒さの著しい、さらなる改善が、観察された (図 7、「適用後」写真)。

【0341】

酒さ患者は、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分にクリームを許容していた。

【0342】

10

20

30

40

50

その結果、クリーム 2 は、乾癬の処置に有益であることが示された。

【0343】

(実施例 13 : 組成物を用いる軽度の損傷および/または火傷の処置)

クリーム 1 (実施例 7 に述べる通りに調製される) およびクリーム 2 (実施例 7 に述べる通りに調製される); 2 つの同様の水中油型エマルジョンベースの調合物 (両方とも 0.05% 胎児皮膚細胞タンパク質を含有する) を、軽度の損傷および/または火傷を処置するために使用する条件下で評価した。

【0344】

クリーム 1 は、第 1 度の火傷を患う 8 人の患者のパネルにおいて試験した。患者は、5 から 68 歳であった。患者は、評価期間中、毎日最高 3 回、クリームを適用した。火傷の外観および症状は、すべての患者で著しく改善した。数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

10

【0345】

クリーム 2 を、手のしみを除去するための冷凍外科療法後に生じた皮膚病変の処置のために試験した。6 週間、1 日 2 回クリームを適用することによって、皮膚病変が迅速に治癒し、皮膚の外観、色合い、および質感が大幅に改善した (図 8)。

【0346】

その結果、クリーム 1 およびクリーム 2 は、第 1 度の火傷および冷凍外科療法後の皮膚病変などの軽傷の処置に有益であることが示された。

20

【0347】

(実施例 14 : 瘢痕およびケロイドの処置)

クリーム 1 (実施例 7 に述べる通りに調製される) を、11 人の瘢痕および最近のケロイド形成患者のパネルにおいて試験した。患者は、53 から 68 歳であった。患者は、評価期間中、毎日最高 3 回、クリームを適用した。瘢痕およびケロイドの外観は、瘢痕が、最低でも 1 年以前には存在しなかったすべての患者において、著しく改善した。数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

【0348】

その結果、クリーム 1 は、新たに (1 年以内に) 見つけられた瘢痕およびケロイドにおいて有益であることが示された。

30

【0349】

(実施例 15 : 皮膚の自家移植または同種移植後の処置としての組成物の使用)

0.05% 胎児皮膚細胞タンパク質を含有する、クリーム 1 (実施例 7 に述べる通りに調製される) 水中油型エマルジョンベースの調合物を、火傷および潰瘍の皮膚移植後の損傷ケアのために使用される条件下で評価した。

【0350】

クリーム 1 を、第 2 度および第 3 度の火傷を患う 8 人の小児のパネルにおいて試験した。標準の手順として、クリームを、1 以上の皮膚細胞構築物の適用に起因する完全もしくは部分的な創縫合の後に適用した。さらに、このクリームを、移植部位に隣接する皮膚部位 (皮膚が軽い程度の火傷を起こした場所) にも適用した。患者の年齢は、14 ヶ月から 9 歳であった。身体部位には、手、腕、足、脚および臀部が含まれていた。クリームは、評価期間中、毎日最高 3 回適用された。損傷された部位および瘢痕形成の皮膚の外観、質感、および色合いは、すべての患者において著しく改善した。数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、このクリームを用いる処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

40

【0351】

その結果、クリーム 1 は、皮膚の自家移植または同種移植後の火傷の後処置に有益であることが示された。さらに、このクリームは、創傷治癒を完了させるために、皮膚移植と組み合わせて上手く使用することができる。小児に適用される場合も、クリームは安全で

50

あった。さらに、このクリームは、皮膚バリア特性が損なわれた皮膚に適用される場合にも、十分な許容性を示していた。

【0352】

クリーム1を、圧迫潰瘍または糖尿病性潰瘍を患う13人の患者のパネルにおいて試験した。標準の手順として、クリームを、1以上の皮膚細胞構築物の適用に起因する完全もしくは部分的な創縫合の後に適用した。さらに、このクリームを、移植部位および周囲潰瘍性皮膚に隣接する皮膚部位に適用も適用した。また、損傷が、その後の構築物適用に対して、一旦閉じる、あるいは非常に小さくなったら、このクリームを、1日2回、追跡処置として適用した。患者は、年齢が10日から85歳であった。身体部位には、ふくらはぎ、くるぶし、足、および腕が含まれていた。クリームは、評価期間中に、毎日最高3回適用された。

10

【0353】

潰瘍部位および瘢痕形成の皮膚の外観、質感、および色合いは、1人を除くすべての患者において著しく改善した。この1人の患者の処置は、糖尿病患者と診断されたことによって停止された。1人の男性患者(85歳)では、最初の処置が成功した後、疾患が再発した。一例として、腕の筋肉層に圧迫潰瘍をもって生まれた小児は、生後10日で成功裏に処置された。乳児は、3つの皮膚移植を受け、クリームを用いて並行して処置された。処置の15日目の創縫合の後、クリームを、全皮膚領域に数週間適用すると、完全な瘢痕のない創傷治癒がもたらされた。ほとんどの場合、数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、このクリームを用いる処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

20

【0354】

その結果、クリーム1は、皮膚の自家移植または同種移植後の潰瘍の後処理に有益であることが示された。さらに、このクリームは、創傷治癒を完了するために、皮膚移植と組み合わせ上手く使用することができる。新生児に適用される場合も、クリームは安全であった。さらに、このクリームは、皮膚バリア特性が損なわれた皮膚に適用される場合にも、十分な許容性を示していた。

【0355】

(実施例16：白色萎縮の処置としての組成物の使用)

白色萎縮は、下腿上に生じる特定のタイプの瘢痕である。これは、血液供給が不十分な場合に、皮膚損傷の後に起こる。これは、皮斑様(Livedoid)血管炎の特有の病変である。皮斑様血管炎は、下肢の持続的な痛みを伴う潰瘍化によって特徴づけられる、珍しい、慢性的な血管異常である。皮斑様血管炎の特性としては、以下が挙げられる：(1)小さい、圧痛がある、不規則な潰瘍に進行する(30%の症例)、痛みを伴う赤または紫の跡および斑点、および(2)無痛の白色萎縮瘢痕。

30

【0356】

クリーム1(実施例7に述べる通りに調製される)を、3人の白色萎縮患者のパネルにおいて試験した。患者は、37から76歳であった。患者は、評価期間中に、毎日最高3回、クリームを適用した。白色萎縮の外観および症状は、萎縮性皮膚および周囲の領域の著しい安定化と共に、すべての患者において著しく低下した。数週間から数ヶ月の毎日の適用の後、処置は有効であった。このクリームは、局所的または全身的副作用を起こすことはなく、十分な許容性を示していた。

40

【0357】

その結果、クリーム1は、白色萎縮の処置に有益であることが示された。

【0358】

(実施例17：他の皮膚条件、異常、および疾患の処置としての組成物の使用)

使用された様々な研究によって、放射線皮膚炎、接触蕁麻疹、接触皮膚炎または刺激物接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、日焼けおよび/または光線皮膚炎、全身性かゆみまたは掻痒症、外直腸のかゆみまたは掻痒症、陰茎または陰囊上の局所的なかゆみまたは掻痒症、有毒オークおよびツタウルシへの暴露に起因する局所的なかゆみまたは掻痒症、

50

ならびに昆虫刺症、および/または癬痕またはケロイド皮膚部位上の局所化されたかゆみまたは掻痒症の処置、軽減、または外観の改善における、クリーム1および/またはクリーム2（実施例7に述べる通りに調製した；両方とも、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有する水中油型エマルジョンベースの調合物）の有意な有効性が示された。

【0359】

（実施例18：美容/皮膚科学的処置の後の処置としての組成物の使用）

使用された様々な研究によって、ケミカルピーリング、皮膚擦傷法およびマイクロピーリング、光およびレーザー処置、高周波処置、熱処置、電気外科剥皮またはコブレーション（CO₂-レーザーおよび高周波）、余分な体毛の除去、様々な美容整形処置、冷凍外科療法および/または様々な他の美容および皮膚科学的処置後の回復、皮膚再生、および/または治癒の改善における、クリーム2（実施例7に述べる通りに調製される）の有意な有効性が示された。

10

【0360】

クリームを用いる処置によって、それらの処置の後の、皮膚の治癒および回復の増強が助けられ、皮膚の外観、色合い、および質感が改善される。

【0361】

（実施例19：皮膚-老化の徴候を低下させるための組成物の使用）

使用された研究によって、鼻から口にかけてのしわを含めて、顔のこじわおよびしわの外観、色合い、および質感の改善における、クリーム2（実施例7に述べる通りに調製される）の有意な有効性が示された（図9）。

20

【図面の簡単な説明】

【0362】

【図1】外陰部前庭炎症候群の処置における、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム1の、性生活の質の問診によって評価される通りの有効性を示すグラフである。

【図2】外陰部前庭炎症候群の処置における、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム2の、性生活の質の問診によって評価される通りの有効性を示すグラフである。

【図3】外陰部前庭炎症候群の処置における、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム2の、処置の前後の外陰部の疼痛閾値を測定することによって評価される通りの有効性を示すグラフである。疼痛閾値は、ミリニュートン（mN）で与えられる；平均および標準偏差が与えられる（n=6）。

30

【図4】手の湿疹の処置における、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム1の有効性を示すグラフである。以下の評価法：0=存在しない、1=軽度、2=中程度、3=重度、および4=非常に重度を使用して、処置の前（黒曲線）および後（赤）の症状を評価する。平均値が与えられる；n=5。

【図5】乾癬の処置における、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム1の有効性を示す写真である。数週間のクリーム使用前と後の、乾癬患者の代表例を示す。

【図6】酒さの処置における、ヒドロキシ酸（グリコール酸）生成物と組み合わせた、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム2の有効性を示す写真である。2週間のクリーム使用前と後の、酒さの患者の代表例を示す。

40

【図7】脂漏性皮膚炎を随伴する酒さの処置における、酒さ薬物療法（アゼライン酸生成物）と組み合わせた、0.05%胎児皮膚細胞タンパク質を含有するクリーム2の有効性を示す写真である。7週間のクリーム使用前と後の、随伴する脂漏性皮膚炎を患う酒さ患者の代表例を示す。

【図8】冷凍外科療法の後に生じる軽い創傷および/または皮膚病変の後の処置としてのクリーム2の有効性を示す写真である。冷凍外科療法（または寒冷療法）は、手のしみを除去するために実施された。冷凍外科療法の後の画像（写真「適用前」；クリーム使用前に相当）と、1日2回のクリーム使用の6週後の画像（「適用後」）を示す。

50