

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年2月1日 (01.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/07643 A1

- (51) 国際特許分類: C12Q 1/18, A61K 31/454, A61P 31/10, G01N 33/15, 33/50 (JP). 有可 正 (ARIKA, Tadashi) [JP/JP]; 〒565-0802 大阪府吹田市青葉丘南8-T201 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04617 (74) 代理人: 朝日奈宗太, 外 (ASAHINA, Sohta et al.); 〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目2番22号 NSビル Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2000年7月11日 (11.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ: 特願平11/214369 1999年7月28日 (28.07.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 巽 良之 (TATSUMI, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒520-0242 滋賀県大津市本堅田6丁目21-1-709 Shiga (JP). 横尾 守 (YOKOO, Mamoru) [JP/JP]; 〒520-0102 滋賀県大津市苗鹿2丁目13-3 Shiga (JP). 中村公章 (NAKAMURA, Kosho) [JP/JP]; 〒524-0002 滋賀県守山市小島町935-39 Shiga
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR DETECTING PATHOGENIC MICROORGANISM AND ANTIMICROBIAL AGENT, METHOD FOR EVALUATING THE DRUG EFFECT OF ANTIMICROBIAL AGENT, AND ANTIMICROBIAL AGENTS

(54) 発明の名称: 病原微生物および抗微生物剤の検出法、抗微生物剤の薬効評価法ならびに抗微生物剤

(57) Abstract: A novel method for evaluating the drug effect of an antimicrobial agent which comprises eliminating the antimicrobial agent remaining in a biological sample, etc. to thereby accurately evaluate the drug effect of the antimicrobial agent without being affected by the remaining antimicrobial agent. Remedies for nail mycosis which can be obtained by the drug effect evaluation method as described above.

(57) 要約:

生体試料などに残留する抗微生物剤を除去することにより、残留する該抗微生物剤の影響を受けず正確に該抗微生物剤の薬効を評価できる抗微生物剤の新規な薬効評価法を提供する。また、該薬効評価法により得ることができた爪真菌症治療剤を提供する。

WO 01/07643 A1

ACRUX DDS PTY LTD. et al.
EXHIBIT 1010
IPB Petition for

明 細 書

病原微生物および抗微生物剤の検出法、
抗微生物剤の薬効評価法ならびに抗微生物剤

技術分野

本発明は、病原微生物の検出法、病原微生物に対する抗微生物剤の薬効評価法、および抗微生物剤の検出法に関する。また本発明は、前記薬効評価法に基づいて得られる抗微生物剤および爪真菌症治療剤に関する。

背景技術

新規な抗微生物剤（以下、薬剤ともいう）を探索するためには、動物モデルを用いた薬効評価法が必要であり、また、臨床上の治療効果を予知する上でも極めて重要であるため、薬効を正確に評価できる方法が必要である。

従来、白癬に対する抗真菌剤の薬効評価にはモルモットの背部、足底または趾間部にトリコフィトンメンタグロフィテス(Trichophyton mentagrophytes)を感染させる実験的白癬モデルが使用されている。これらの動物モデルはすでにいくつかの抗真菌剤の開発に用いられてきた。これら抗真菌剤の薬効評価は、感染動物に抗真菌剤を塗布し、一定期間経過後に皮膚を採取、裁断し複数の小断片に切り分け、この皮膚片を培地上で培養し、菌の発育が見られない断片の数またはすべての皮膚片で菌の発育が見られない動物または足の数を指標として行なわれている(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 36:2523-2525, 1992, 39:2353-2355, 1995)。以下、

従来 of 薬効評価法を従来法という。

近年、白癬菌に対して強力なインビトロ活性を有しているラノコナゾール、アモロルフィンなどの薬剤が上市されたにも関わらず、臨床における治癒率の向上はあまり認められていない。その主な原因として、治療後に皮膚内の菌が完全に死滅していないために再び菌が増殖する再燃が指摘されている。

動物実験においても従来法でラノコナゾールのモルモット足白癬モデルにおける効果を評価すると、最終治療2日後では、20足中全足に菌の陰性化が観察されたが、最終治療30日後では20足中11足に再燃が観察され、最終治療2日後の効果と最終治療30日後の効果とのあいだに相関性が認められなかった(36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, Louisiana, 1996, Abstr.F80)。

この原因としては、ラノコナゾールは極めて強いインビトロ抗白癬活性を有しており、最終治療2日後では皮膚に殺菌作用を示す濃度の該薬剤がまだ残留しており、その皮膚を採取して菌の検出のために培地上で培養した際に、皮膚に残留する該薬剤が培地中に混入し、採取した皮膚内に菌が生存しているにもかかわらず培地上で菌の発育が阻止され菌が検出されなかったが、一方、最終治療30日後では皮膚内に残留する該薬剤の濃度が低下し、皮膚内の菌は再増殖することができ、それゆえ菌が検出されたと考えた。

この仮説をもとに、あらかじめ菌を含有させた培地上にラノコナゾールによる治療後の皮膚片を置き培養した結果、皮膚片の周囲で菌の発育は完全に阻止され、皮膚

内に該薬剤が残留していることが確認された。

したがって、従来法では皮膚内に残留する薬剤により見かけ上治療効果があるように評価されてしまい、薬効を正確に評価できないという問題点があることが明らかになった。

一方、真菌症の1種である白癬は皮膚糸状菌が皮膚(角質層)、爪および毛髪などのケラチン質に寄生することによって引き起こされる表在性の皮膚疾患であるが、とくに、爪に生じる爪白癬は、白癬による皮膚疾患の中でも難治性の疾患として知られ、爪甲の混濁、肥厚、破壊、変形などの症状を伴う。現在、この爪白癬の治療には経口剤(グリセオフルビン、ターピナフィンなど)が用いられている。しかしながら、爪白癬を完全に治癒させるためには、半年以上という長期間服用しなければ治療効果が得られず、患者自身が服用を中断したり、または不規則な服用を行なうケースが多い。このことが爪白癬を完治することが難しい主な原因になっていると考えられている。また、長期間の服用によりグリセオフルビンでは内臓に対する副作用(胃腸障害、肝毒性)が問題となっており、ターピナフィンについても副作用として肝毒性が報告されている。よって、患者のコンプライアンスを向上させるため、短期間で爪白癬を治癒させかつ経口剤と比較し全身性の副作用が少ない外用剤の開発が切望されている。

しかし、現在の外用抗真菌剤を爪甲に単純塗布した場合には薬剤が爪甲の厚い角質に十分に浸透できず、爪内の真菌に対して抗真菌効果を発揮することはできなかった。(Markus Niewerth and Hans C. Kortling, Management of

Onychomycoses, Drugs, 58: 283-296 1999)

さらに、外用抗真菌剤の実験的白癬モデルにおける治療効果は、前述したように従来法では評価できない。このことが、現在までモルモットの爪白癬モデルに対する薬効の報告が極めて少なかった原因と考えられる。

発明の開示

本発明は、抗微生物剤、とくに抗真菌剤などの薬効を評価する場合、治療後の皮膚など動物または生体試料の病原微生物被感染部位に残留する薬剤を除いた上で評価するのが望ましいとの知見に基づき完成されたものであり、抗微生物剤の新規な薬効評価法および該薬効評価法に基づいて得られる抗微生物剤を提供することを目的とする。詳しくは、本発明は、動物または生体試料に抗微生物剤を投与し、ついで該抗微生物剤を除去したのち、前記動物または生体試料の病原微生物被感染部位に生存する病原微生物を検出する方法および動物または生体試料の病原微生物被感染部位に残留する抗微生物剤の影響を受けず、正確に該抗微生物剤の薬効を評価できる抗微生物剤の薬効評価法を提供するものである。また本発明は、前記薬効評価法に基づいて得られる抗微生物剤、および抗微生物剤を投与した動物または生体試料の病原微生物被感染部位に存在する該抗微生物剤を検出する抗微生物剤の検出法を提供するものである。

より具体的には、本発明によれば、病原微生物の検出および抗微生物剤の薬効評価は、動物または生体試料に病原微生物を感染させ、該感染の前または後に、抗微生物作用を有する化合物またはそれを含有する組成物から

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.