

# 第56号

出典：「参考特許」

国際公開番号：WO2006/138518

（特表 2008-543865）

（一部抜粋）

国際公開番号：WO2006/138518（特表 2008-543865）には、メトロニダゾール、クロベタゾール、クロトリマゾール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、手湿疹、接触性皮膚炎および、脂漏性皮膚炎などの治療に用いる。

これは、一部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2008-543865

(P2008-543865A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-517122 (P2008-517122)	(71) 出願人	501273808
(86) (22) 出願日	平成18年6月15日 (2006.6.15)		コンビナトアールエックス インコーポレ ーティッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月4日 (2008.2.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ ンブリッジ ファースト ストリート 2 4 5 シックスティーンズ フロア
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/023414		
(87) 国際公開番号	W02006/138518	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成18年12月28日 (2006.12.28)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/691,766	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成17年6月17日 (2005.6.17)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(74) 代理人	100129506
			弁理士 小林 智彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫炎症性疾患の治療のための併用療法

## (57) 【要約】

本発明は、非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤 (NsIDI) およびグループAエンハンサー (Group A enhancer) (例えば抗真菌剤、抗痛風剤、抗感染症剤、抗原虫剤、抗ウイルス剤、保湿剤、日焼け防止剤、ビタミンD化合物、微小管阻害剤、もしくは亜鉛塩)、またはこれらの類似物もしくは代謝物を患者に投与することによる、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者を治療する方法を特徴とする。本発明は、免疫炎症性疾患を治療または予防するための、NsIDI およびグループAエンハンサー、またはその類似物もしくは代謝物を含む薬学的組成物も特徴とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

インビボにおいて炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるか、または免疫炎症性疾患を治療するのにともな十分な量で、非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤(NsIDI)およびグループAエンハンサー(Group A enhancer)を含む組成物。

## 【請求項 2】

NsIDIがカルシニューリン阻害剤である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 3】

カルシニューリン阻害剤が、シクロスポリン、タクロリムス、アスコマイシン、ピメクロリムス、ABT-281、またはISAtx247である、請求項2記載の組成物。

10

## 【請求項 4】

NsIDIが、FK506結合タンパク質に結合する、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 5】

NsIDIがラパマイシンまたはエベロリムスである、請求項4記載の組成物。

## 【請求項 6】

グループAエンハンサーが、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗痛風剤、抗原虫剤、抗感染症剤、日焼け防止剤、微小管阻害剤、保湿剤、または亜鉛塩である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 7】

グループAエンハンサーが抗ウイルス剤である、請求項6記載の組成物。

20

## 【請求項 8】

抗ウイルス剤がアシクロビルである、請求項7記載の組成物。

## 【請求項 9】

グループAエンハンサーが抗真菌剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 10】

抗真菌剤がクロトリマゾールである、請求項9記載の組成物。

## 【請求項 11】

グループAエンハンサーが抗痛風剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 12】

抗痛風剤がコルヒチンである、請求項11記載の組成物。

30

## 【請求項 13】

グループAエンハンサーが抗原虫剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 14】

抗原虫剤がメトロニダゾールである、請求項13記載の組成物。

## 【請求項 15】

グループAエンハンサーが抗感染症剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 16】

抗感染症剤がニトロフラゾンである、請求項15記載の組成物。

## 【請求項 17】

グループAエンハンサーが日焼け防止剤である、請求項6記載の組成物。

40

## 【請求項 18】

日焼け防止剤がオキシベンゾンである、請求項17記載の組成物。

## 【請求項 19】

グループAエンハンサーが保湿剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 20】

保湿剤が尿素である、請求項19記載の組成物。

## 【請求項 21】

グループAエンハンサーが微小管阻害剤である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 22】

グループAエンハンサーが亜鉛塩である、請求項6記載の組成物。

50

## 【請求項 2 3】

局所投与用に製剤化されている、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 2 4】

1.0 % (w/w) を上回る亜鉛を含む、請求項23記載の組成物。

## 【請求項 2 5】

クリーム、フォーム、ペースト、ローション、ゲル、スティック、スプレー、パッチ、または軟膏として製剤化されている、請求項23記載の組成物。

## 【請求項 2 6】

全身投与用に製剤化されている、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 2 7】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、COX-2阻害剤、生物製剤、小分子免疫調節剤、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、キサンチン、抗コリン作用化合物、受容体アゴニスト、気管支拡張剤、コルチコステロイド、保湿剤、亜鉛塩、ビタミンD化合物、プソラレン、レチノイド、および5-アミノサリチル酸から選択される追加的な薬剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

10

## 【請求項 2 8】

追加的な薬剤が、イブプロフェン、ジクロフェナク、およびナプロキセンから選択されるNSAIDである、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 2 9】

追加的な薬剤が、ロフェコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、およびルミラコキシブから選択されるCOX-2阻害剤である、請求項27記載の組成物。

20

## 【請求項 3 0】

追加的な薬剤が、アデルIMUMAB (adelimumab)、エタネルセプト、およびインフリキシマブから選択される生物製剤である、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 1】

追加的な薬剤が、メトトレキセートおよびレフルノマイドから選択されるDMARDである、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 2】

追加的な薬剤が、テオフィリンから選択されるキサンチンである、請求項27記載の組成物。

30

## 【請求項 3 3】

追加的な薬剤が、イプラトロピウムおよびチオトロピウム (tiotropium) から選択される抗コリン作用化合物である、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 4】

追加的な薬剤が、硫酸イブテロール、メシル酸ビトルテロール、エピネフリン、フマル酸フォルモテロール、イソプロテロノール、塩酸レバルブテロール、硫酸メタプロテレノール、酢酸ピルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、およびテルブタリンから選択される受容体アゴニストである、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

追加的な薬剤が、カルシポトリエンおよびカルシポトリオールから選択されるビタミンD化合物である、請求項27記載の組成物。

40

## 【請求項 3 6】

追加的な薬剤が、メトキサレンから選択されるプソラレンである、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 7】

追加的な薬剤が、アシトレチンおよびタゾレテンから選択されるレチノイドである、請求項27記載の組成物。

## 【請求項 3 8】

追加的な薬剤が、メサラミン、スルファサラジン、バルサラジド2ナトリウム、およびオルサラジンナトリウムから選択される5-アミノサリチル酸である、請求項27記載の組成

50

物。

【請求項 3 9】

追加的な薬剤が、VX 702、SC10 469、ドラマピモド(doramapimod)、RO 30201195、SC10 323、DPC 333、プラナルカサン(pranalcasan)、ミコフェノレート、およびメリメポディブ(merimepodib)から選択される小分子免疫調節剤である、請求項27記載の組成物。

【請求項 4 0】

追加的な薬剤が、尿素およびパントテノールから選択される保湿剤である、請求項27記載の組成物。

【請求項 4 1】

追加的な薬剤が亜鉛塩である、請求項27記載の組成物。

10

【請求項 4 2】

追加的な薬剤が、クロベタゾール、トリアムシノロン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、ハロベタゾール、ジフロラゾン、モメタゾン、ハルシノニド、フルチカゾン、プレドニゾン、およびデキサメタゾンから選択されるコルチコステロイドである、請求項27記載の組成物。

【請求項 4 3】

NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、インピボにおいて患者における炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるのに十分な量を患者に投与する段階を含む、患者における炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させる方法。

20

【請求項 4 4】

NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、患者を治療するのに十分な量を患者に投与する段階を含む、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者を治療する方法。

【請求項 4 5】

免疫炎症性疾患が、皮膚炎症性疾患、慢性関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、強直性脊椎炎、または乾癬性関節炎である、請求項44記載の方法。

【請求項 4 6】

NsIDIが、シクロスポリン、タクロリムス、アスコマイシン、ピメクロリムス、ABT-281、ISAtx247、ラパマイシン、またはエベロリムスである、請求項44記載の方法。

30

【請求項 4 7】

グループAエンハンサーが、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗痛風剤、抗原虫剤、抗感染症剤、日焼け防止剤、微小管障害剤、保湿剤、または亜鉛塩である、請求項44記載の方法。

【請求項 4 8】

グループAエンハンサーが抗ウイルス剤である、請求項44記載の方法。

【請求項 4 9】

抗ウイルス剤がアシクロビルである、請求項48記載の方法。

【請求項 5 0】

グループAエンハンサーが抗真菌剤である、請求項44記載の方法。

40

【請求項 5 1】

抗真菌剤がクロトリマゾールである、請求項50記載の方法。

【請求項 5 2】

グループAエンハンサーが抗痛風剤である、請求項44記載の方法。

【請求項 5 3】

抗痛風剤がコルヒチンである、請求項52記載の方法。

【請求項 5 4】

グループAエンハンサーが抗原虫剤である、請求項44記載の方法。

【請求項 5 5】

50

抗原虫剤がメトロニダゾールである、請求項54記載の方法。

【請求項56】

グループAエンハンサーが抗感染症剤である、請求項44記載の方法。

【請求項57】

抗感染症剤がニトロフラゾンである、請求項56記載の方法。

【請求項58】

グループAエンハンサーが日焼け防止剤である、請求項44記載の方法。

【請求項59】

日焼け防止薬がオキシベンゾンである、請求項58記載の方法。

【請求項60】

グループAエンハンサーが保湿剤である、請求項44記載の方法。

【請求項61】

保湿剤が尿素である、請求項60記載の方法。

【請求項62】

グループAエンハンサーが微小管阻害剤である、請求項44記載の方法。

【請求項63】

グループAエンハンサーが亜鉛塩である、請求項44記載の方法。

【請求項64】

NsIDIおよびグループAエンハンサーが局所的に投与される、請求項44記載の方法。

【請求項65】

免疫炎症性疾患が皮膚炎症性疾患である、請求項45記載の方法。

【請求項66】

皮膚炎症性疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、手の皮膚炎、または光線性角化症である、請求項65記載の方法。

【請求項67】

NsIDIおよびグループAエンハンサーが、全身的に投与される、請求項44記載の方法。

【請求項68】

NSAID、COX-2阻害剤、小分子免疫調節剤、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、キサンチン、抗コリン作用化合物、受容体アゴニスト、気管支拡張剤、コルチコステロイド、保湿剤、亜鉛塩、ビタミンD化合物、プソラレン、レチノイド、および5-アミノサリチル酸から選択される追加的な薬剤を投与する段階をさらに含む、請求項44記載の方法。

【請求項69】

請求項28～42のいずれか一項記載の組成物を患者に投与する段階を含む、請求項68記載の方法。

【請求項70】

細胞に、NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、インビボにおいて細胞における炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるのに十分な量を接触させる段階を含む、細胞における炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させる方法。

【請求項71】

細胞がインビボにおける哺乳動物細胞である、請求項70記載の方法。

【請求項72】

NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時か、または相互に14日以内に、患者を治療するのに十分な量で患者に投与する段階を含む、増殖性皮膚疾患であると診断されたか、または増殖性皮膚疾患を発症するリスクがあると診断された患者を治療する方法。

【請求項73】

以下を含むキット：

(i) NsIDIおよびグループAエンハンサーを含む組成物；ならびに

(ii) 該組成物を、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者に投与する際の指示書。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7 4】

以下を含むキット：

(i)NsIDI；

(ii)グループAエンハンサー；ならびに

(iii)該NsIDIおよび該グループAエンハンサーを、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者に投与する際の指示書。

## 【請求項 7 5】

以下を含むキット：

(i)NsIDI；ならびに

(ii)該NsIDIおよびグループAエンハンサーを、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者に投与する際の指示書。

## 【請求項 7 6】

以下を含むキット：

(i)グループAエンハンサー；ならびに

(ii)該グループAエンハンサーおよびNsIDIを、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者に投与する際の指示書。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、免疫炎症性疾患の治療に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

免疫炎症性疾患は、身体の免疫防御の不適切な活性化を特徴とする。免疫応答は、感染侵入体を標的とするのではなく、身体自身の組織または移植組織を標的として、これを損なってしまう。免疫系によって標的とされる組織は疾患によって異なる。例えば、炎症性皮膚疾患の場合、免疫応答は皮膚を対象とする。炎症性皮膚疾患は数百万人に影響を及ぼしており、ならびにアトピー性皮膚炎、乾癬、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、酒さ、および脂漏性皮膚炎などの状態を含む。皮膚以外の組織を標的とする免疫炎症性疾患は、喘息、アレルギー性眼内炎疾患、関節炎、糖尿病、溶血性貧血、炎症性の腸もしくは胃腸の障害(例えばクローン病や潰瘍性大腸炎)、多発性硬化症、重症筋無力症、掻痒感/炎症、慢性関節リウマチ、肝硬変、および全身性エリテマトーデスなどの状態を含む。

## 【0003】

免疫炎症性疾患に対する現在の治療法は通常、免疫抑制剤に依っている。このような薬剤の有効性は多様であり、およびその使用はしばしば、有害な副作用を伴うことがある。したがって、免疫炎症性疾患に対する改善された治療薬および治療法が求められている。

## 【発明の開示】

## 【0004】

発明の概要

発明者らは、非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤(NsIDI)(例えばシクロスポリンA)とグループAエンハンサー(Group A enhancer)(例えば抗真菌剤、抗痛風剤、抗感染症剤、抗原虫剤、抗ウイルス剤、保湿剤、日焼け防止剤、ビタミンD化合物、または亜鉛塩)の組み合わせが、炎症性サイトカインの分泌の抑制に際して、いずれかの薬剤単独の場合より有効であることを発見した。したがって、NsIDIと上記薬剤、ならびにその構造的または機能的な類似体の組み合わせを、本発明の抗免疫炎症的な組み合わせに使用することができる。

## 【0005】

1つの局面では、本発明は一般に、NsIDIおよびグループAエンハンサーを、インビボにおいて炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるのに、または免疫炎症性疾患を治療するのにともに十分な量で含む組成物を特徴とする。

10

20

30

40

50

## 【0006】

任意で、このような組成物は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、COX-2阻害剤、生物製剤、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、キサンチン、抗コリン作用化合物、受容体アゴニスト、気管支拡張剤、コルチコステロイド、小分子免疫調節剤、保湿剤、亜鉛塩、プソラレン、レチノイド、ビタミンD化合物、または5-アミノサリチル酸をさらに含む。いくつかの態様では、このような組成物は、局所投与用または全身投与用に製剤化される。

## 【0007】

本発明は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを、インビボにおいて患者における炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させるのにも十分な量で含む組成物を患者に投与することで、患者における炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させる方法も提供する。

10

## 【0008】

本発明は、患者における炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させる方法も特徴とする。この方法は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを患者に同時に、または相互に14日以内に、インビボにおいて患者における炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるのに、ともに十分な量を投与する段階を含む。

## 【0009】

加えて本発明は、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者を治療する方法を特徴とする。この方法は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、患者を治療するのに十分な量で患者に投与する段階を含む。1つの態様では、NsIDIおよびグループAエンハンサーは1つの組成物としてともに投与される。

20

## 【0010】

本発明は、細胞(例えばインビボの哺乳動物細胞)による炎症性サイトカインの分泌または産生を低下させる方法も特徴とする。この方法は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、インビボにおいて細胞における炎症性サイトカインの分泌もしくは産生を低下させるのに十分な量で細胞に接触させる段階を含む。

## 【0011】

本発明は、増殖性皮膚疾患であると診断されたか、または増殖性皮膚疾患を発症するリスクがあると診断された患者を治療する方法を特徴とする。この方法は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを同時に、または相互に14日以内に、患者を治療するのに十分な量で患者に投与する段階を含む。1つの態様では、NsIDIおよびグループAエンハンサーは1つの組成物としてともに投与される。

30

## 【0012】

本発明は、NsIDIおよびグループAエンハンサーを含む組成物、ならびに免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者への組成物の投与に関する指示書を含むキットをさらに提供する。

## 【0013】

本発明は、NsIDI、グループAエンハンサー、ならびにNsIDIおよびグループAエンハンサーの、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者への投与に関する指示書を含むキットも提供する。

40

## 【0014】

本発明は、NsIDI ; ならびにNsIDIおよびグループAエンハンサーの、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者への投与に関する指示書を含むキットも提供する。

## 【0015】

加えて本発明は、グループAエンハンサー、ならびにグループAエンハンサーおよびNsIDIの、免疫炎症性疾患であると診断されたか、または免疫炎症性疾患を発症するリスクがあると診断された患者への投与に関する指示書を含むキットを提供する。

## 【0016】

50



上記の任意の局面の好ましい態様では、グループAエンハンサーは例えば、クロトリマゾールなどの抗真菌剤；コルヒチンなどの抗痛風剤；アシクロビルなどの抗ウイルス剤；メトロニダゾールなどの抗原虫剤；ニトロフラゾンなどの抗感染症剤；オキシベンゾンなどの日焼け防止剤；尿素などの保湿剤；ビタミンD化合物、微小管阻害剤、または亜鉛塩である。グループAエンハンサーは、本明細書に記載された任意のグループAエンハンサーから選択可能である。

【0017】

上記の任意の局面の別の好ましい態様では、NsIDIおよびグループAエンハンサーは局所投与用に製剤化される。局所製剤には、0.10%、0.25%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、またはさらには35%(w/w)を上回る亜鉛を含めることができる。望ましくは組み合わせは、クリーム、フォーム、ペースト、ローション、ゲル、スティック、スプレー、パッチ、または軟膏として製剤化され、および、乾癬、アトピー性皮膚炎、手の皮膚炎、または光線性角化症などの皮膚炎症性疾患の治療目的で局所的に塗布される。

10

【0018】

上記の任意の局面の好ましい態様では、NsIDIは例えば、シクロスポリン、タクロリムス、アスコマイシン、ピメクロリムス、ABT-281、もしくはISAtx247などのカルシニューリン阻害剤が、またはラパマイシンやエベロリムスなどの、FK506結合タンパク質と相互作用する分子である。

20

【0019】

上記の任意の局面の1つの態様では、組み合わせの治療活性成分は、NsIDIおよびグループAエンハンサーからなる。

【0020】

本明細書に記載された任意の組み合わせに関して、本発明は、本明細書に記載された任意の免疫炎症性疾患または増殖性皮膚疾患の治療用の薬物の製造における組み合わせの活性成分の使用を特徴とする。このような薬物は、本明細書に記載された任意の製剤化手法を使用して調製することができる。さらに、薬物は、本明細書に記載された任意の方法で投与することができる。

【0021】

本発明の好ましい組み合わせは、シクロスポリンとアシクロビル；タクロリムスとアシクロビル；アスコマイシンとアシクロビル；ピメクロリムスとアシクロビル；ABT-281とアシクロビル；ISAtx247とアシクロビル；ラパマイシンとアシクロビル；エベロリムスとアシクロビル；シクロスポリンとクロトリマゾール；タクロリムスとクロトリマゾール；アスコマイシンとクロトリマゾール；ピメクロリムスとクロトリマゾール；ABT-281とクロトリマゾール；ISAtx247とクロトリマゾール；ラパマイシンとクロトリマゾール；エベロリムスとクロトリマゾール；シクロスポリンとコルヒチン；タクロリムスとコルヒチン；アスコマイシンとコルヒチン；ピメクロリムスとコルヒチン；ABT-281とコルヒチン；ISAtx247とコルヒチン；ラパマイシンとコルヒチン；エベロリムスとコルヒチン；シクロスポリンとメトロニダゾール；タクロリムスとメトロニダゾール；アスコマイシンとメトロニダゾール；ピメクロリムスとメトロニダゾール；ABT-281とメトロニダゾール；ISAtx247とメトロニダゾール；ラパマイシンとメトロニダゾール；エベロリムスとメトロニダゾール；シクロスポリンとニトロフラゾン；タクロリムスとニトロフラゾン；アスコマイシンとニトロフラゾン；ピメクロリムスとニトロフラゾン；ABT-281とニトロフラゾン；ISAtx247とニトロフラゾン；ラパマイシンとニトロフラゾン；エベロリムスとニトロフラゾン；シクロスポリンとオキシベンゾン；タクロリムスとオキシベンゾン；アスコマイシンとオキシベンゾン；ピメクロリムスとオキシベンゾン；ABT-281とオキシベンゾン；ISAtx247とオキシベンゾン；ラパマイシンとオキシベンゾン；エベロリムスとオキシベンゾン；シクロスポリンと尿素；タクロリムスと尿素；アスコマイシンと尿素；ピメクロリムスと尿素；ABT-281と尿素；ISAtx247と尿素；ラパマイシンと尿素；エベロリムスと尿素；シクロスポリンと亜鉛塩；タクロリムスと亜鉛塩；アスコマイシンと亜鉛塩；ピメクロ

30

40

50

リムスと亜鉛塩；ABT-281と亜鉛塩；ISAtx247と亜鉛塩；ラパマイシンと亜鉛塩；エベロリムスと亜鉛塩；シクロスポリンとビタミンD2；タクロリムスとビタミンD2；アスコマイシンとビタミンD2；ピメクロリムスとビタミンD2；ABT-281とビタミンD2；ISAtx247とビタミンD2；ラパマイシンとビタミンD2；エベロリムスとビタミンD2；シクロスポリンとビタミンD3；タクロリムスとビタミンD3；アスコマイシンとビタミンD3；ピメクロリムスとビタミンD3；ABT-281とビタミンD3；ISAtx247とビタミンD3；ラパマイシンとビタミンD3；エベロリムスとビタミンD3；ならびに、尿素、パントテノール、または亜鉛塩をさらに含む任意の上記の組み合わせを含む。

【0022】

本発明の組成物、キット、方法のある特定の態様では、組成物もしくはキット中の、または方法に使用される唯一の薬理的に活性のある薬剤は、記載された薬剤(例えばNsIDIおよびグループAエンハンサー、またはNsIDI、グループAエンハンサー、ならびに記載された他の薬剤)である。この態様では、薬理的に不活性な賦形剤が、組成物もしくはキット中に存在するか、または方法の実施に使用される場合もある。

10

【0023】

本発明に有用な化合物は、ジアステレオマーやエナンチオマーなどの異性体、塩、エステル、アミド、チオエステル、溶媒和化合物、およびこれらの多形、ならび本明細書に記載された化合物のラセミ混合物および純粋な異性体を含む、任意の薬学的に許容される形状の、本明細書に記載された化合物を含む。

【0024】

「非ステロイド性イムノフィリン依存性免疫抑制剤」または「NsIDI」は、炎症性サイトカインの産生もしくは分泌を低下させる、イムノフィリンに結合する、または炎症応答の下方調節を引き起こす、任意の非ステロイド性薬剤を意味する。NsIDIは、シクロスポリン、タクロリムス、アスコマイシン、ピメクロリムス、ABT-281、またはISAtx247などのカルシニューリン阻害剤、ならびにカルシニューリンのホスファターゼ活性を阻害する他の薬剤(ペプチド、ペプチド断片、化学的に修飾されたペプチド、もしくはペプチド模倣物)を含む。NsIDIは、FK506結合タンパク質FKBP-12に結合して白血球の抗原誘導性の増殖およびサイトカイン分泌をブロックする、ラパマイシン(シロリムス)およびエベロリムスも含む。

20

【0025】

「グループAエンハンサー」は、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗痛風剤、抗原虫剤、抗感染症剤、日焼け防止剤、微小管阻害剤、保湿剤、ビタミンD化合物、または亜鉛塩を意味する。

30

【0026】

「コルチコステロイド」は、水素化されたシクロペンタノペルヒドロフェナントレン環系を特徴とし、ならびに免疫抑制活性および/または抗炎症活性を有する、任意の天然または合成の化合物を意味する。天然のコルチコステロイドは一般に副腎皮質で産生される。合成コルチコステロイドは、ハロゲン化され得る。コルチコステロイドの例は本明細書に記載されている。

【0027】

「小分子免疫調節剤」は、炎症性サイトカインの産生もしくは分泌を低下させるか、炎症応答の下方調節を引き起こすか、またはイムノフィリン非依存的に免疫系を調節する、非ステロイド性の非NsIDI化合物を意味する。例示的な小分子免疫調節剤は、VX 702(Vertex Pharmaceuticals)、SC10 469(Scios)、ドラマピモド(doramapimod)(Boehringer Ingelheim)、RO 30201195(Roche)、およびSC10 323(Scios)などのp38 MAPキナーゼ阻害剤、DPC 333(Bristol Myers Squibb)などのTACE阻害剤、プラナルカサン(pranalcasan)(Vertex Pharmaceuticals)などのICE阻害剤、ならびにミコフェノラート(mycophenolate)(Roche)およびメリメポディブ(merimepodib)(Vertex Pharmaceuticals)などのIMPDH阻害剤である。

40

【0028】

「低用量」は、ヒトの任意の疾患または状態の治療用の所与の投与経路用に製剤化され

50

た特定の化合物の最低標準推奨投与量より少なくとも5%(例えば少なくとも10%、20%、50%、80%、90%、もしくはさらには95%)少ない量を意味する。例えば、吸入投与用に製剤化された低用量のコルチコステロイドは、経口投与用に製剤化された低用量のコルチコステロイドとは異なる。

【0029】

「高用量」は、ヒトの任意の疾患または状態の治療用の特定の化合物の最高標準推奨投与量より少なくとも5%(例えば少なくとも10%、20%、50%、100%、200%、もしくはさらには300%)多い量を意味する。

【0030】

「中用量」は、低用量と高用量の間の投与量を意味する。

10

【0031】

「治療すること」とは、免疫炎症性疾患もしくは増殖性皮膚疾患の治療用または予防用の薬学的組成物を投与すること、または処方することを意味する。

【0032】

「患者」は、任意の動物(例えばヒト)を意味する。本発明の方法、組成物、およびキットを使用する治療の対象となる他の動物は、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウサギ、ハムスター、サル、モルモット、ラット、マウス、トカゲ、ヘビ、ヒツジ、ウシ、魚類、および鳥類を含む。

【0033】

「十分な量」という表現は、免疫炎症性疾患または増殖性皮膚疾患を、臨床的に意味のある様式で治療もしくは予防するのに必要とされる、本発明の方法、組成物、およびキットにおける化合物の量を意味する。免疫炎症性疾患もしくは増殖性皮膚疾患に起因するか、または同疾患に寄与する状態の治療的処置のために本発明の実施に使用される十分な量の活性化化合物は、投与様式、患者の年齢、体重、および全般的健康に依存して変動する。最終的には、処置担当者が、適切な量および投与方法を決定する。

20

【0034】

「より有効である」という表現は、方法、組成物、またはキットが、比較対照の別の方法、組成物、またはキットより大きな有効性を示し、低い毒性を示し、安全で、簡便で、耐性に優れているか、もしくは安価であるか、または大きな治療満足度を提供することを意味する。当業者であれば有効性を、所与の適応症に適した任意の標準的な方法で測定することができる。

30

【0035】

「免疫炎症性疾患」という表現は、自己免疫疾患、増殖性皮膚疾患、および炎症性皮膚疾患を含む、さまざまな状態を包含する。免疫炎症性疾患では、炎症過程、免疫系の調節異常、および細胞の望ましくない増殖によって健全組織が損なわれる。免疫炎症性疾患の例は、尋常性座瘡；急性呼吸促迫症候群；アジソン病；アレルギー性鼻炎；アレルギー性眼内炎疾患、ANCA関連小血管炎；強直性脊椎炎；関節炎；喘息；アテローム性動脈硬化症；アトピー性皮膚炎；自己免疫性肝炎；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；ベーチェット病；ベル麻痺；水疱性類天疱瘡；脳虚血；慢性閉塞性肺疾患；肝硬変；コーガン症候群；接触皮膚炎；COPD；クローン病；クッシング症候群；皮膚筋炎；糖尿病；円板状エリテマトーデス；好酸球性筋膜炎；結節性紅斑；剥脱性皮膚炎；線維筋痛；巣状系球体硬化症；巣状分節状系球体硬化症；巨細胞性動脈炎；痛風；痛風性関節炎；移植片対宿主病；手湿疹；ヘノッホ・シェーンライン紫斑病；妊娠性疱疹；多毛症；特発性角膜強膜炎；特発性肺線維症；特発性血小板減少性紫斑病；免疫性血小板減少性紫斑病；炎症性腸障害または胃腸障害；炎症性皮膚疾患；扁平苔癬；ループス腎炎；リンパ腫性気管支炎；黄斑浮腫；多発性硬化症；重症筋無力症；筋炎；非特異的繊維化性肺疾患；変形性関節炎；腓炎；類天疱瘡妊娠；尋常性天疱瘡；歯周炎；結節性多発動脈炎；リウマチ性多発筋痛；陰囊搔痒症；搔痒感/炎症；乾癬；乾癬性関節炎；肺ヒストプラズマ症；慢性関節リウマチ；再発性多発性軟骨炎；サルコイドーシスに起因する酒さ；強皮症に起因する酒さ；スイート症候群に起因する酒さ；全身性エリテマトーデスに起因する酒さ；蕁麻疹に起因

40

50

する酒さ；帯状疱疹関連痛に起因する酒さ；サルコイドーシス；強皮症；分節性系球体硬化症；敗血症性ショック症候群；肩腱炎もしくは滑液包炎；シェーグレン症候群；ステイル病；脳卒中による脳細胞死；スイート病；全身性エリテマトーデス；全身性硬化症；高安動脈炎；側頭動脈炎；中毒性表皮剥離症；移植臓器拒絶および移植臓器拒絶関連症候群；結核；1型糖尿病；潰瘍性大腸炎；ブドウ膜炎；血管炎；ならびにヴェグナー肉芽腫症である。

【0036】

本明細書で用いる、「皮膚以外の炎症性疾患」は例えば、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、および慢性閉塞性肺疾患を含む。

【0037】

「皮膚炎症性疾患」または「炎症性皮膚疾患」は、乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、急性熱性好中球性皮膚症、湿疹、乾皮性湿疹、発汗異常性湿疹、小水疱性掌蹠湿疹、尋常性座瘡、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、皮膚筋炎、剥脱性皮膚炎、手湿疹、汗疱、酒さ、サルコイドーシスに起因する酒さ、強皮症に起因する酒さ、スイート症候群に起因する酒さ、全身性エリテマトーデスに起因する酒さ、蕁麻疹に起因する酒さ、帯状疱疹痛に起因する酒さ、スイート病、好中球性汗腺炎、無菌性膿疱症、薬疹、脂漏性皮膚炎、バラ色靴糠疹、皮膚の菊池病、妊娠性掻痒性蕁麻疹性丘疹およびプラーク(pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy)、スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮剥離症、タトゥー反応(tattoo reaction)、ウェルズ症候群(好酸球性蜂巣炎)、反応性関節炎(ライター症候群)、腸関連皮膚病-関節炎症候群(bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome)、リウマチ性好中球性皮膚疾患(rheumatoid neutrophilic dermatosis)、好中球性エクリン汗腺炎(neutrophilic eccrine hidradenitis)、手背の好中球性皮膚疾患、形質細胞限局性亀頭炎、亀頭包皮、ベーチェット病、遠心性環状紅斑、色素異常性固定性紅斑、多形性紅斑、環状肉芽腫、手の皮膚炎、光沢苔癬、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、慢性単純性苔癬、棘状苔癬、貨幣状皮膚炎、壊疽性膿皮症、サルコイドーシス、角層下膿疱症、蕁麻疹、ならびに一過性棘融解性皮膚症から選択される炎症性疾患を意味する。

【0038】

「増殖性皮膚疾患」は、表皮または真皮における細胞分裂の加速を特徴とする良性もしくは悪性の疾患を意味する。増殖性皮膚疾患の例は、乾癬、アトピー性皮膚炎、非特異的皮膚炎、一次刺激性接触性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、皮膚の基底細胞および扁平上皮細胞癌、葉状魚鱗癬、表皮剥離性角質増殖症、前癌性角化症、座瘡、ならびに脂漏性皮膚炎である。

【0039】

当業者には明らかなように、特定の疾患、障害、または状態は、増殖性皮膚疾患と炎症性皮膚疾患の両方を特徴とする場合がある。このような疾患の一例が乾癬である。

【0040】

「徐放」または「放出制御」は、治療的活性成分が製剤から、治療的に有益な血液レベル(ただし毒性レベル未満)の成分が、例えば約12～約24時間の範囲で長期間にわたって維持されることで、例えば12時間または24時間の剤形を提供するように、制御された速度で放出されることを意味する。

【0041】

「薬学的に許容される塩」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなく、ならびに妥当な利益/リスク比に見合う、ヒトおよび低級動物の組織との接触時に適切な、正しい医学的判断の範囲内に含まれる塩を意味する。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。このような塩は、本発明の化合物の最終的な分離および精製中にインサイチューで、または遊離塩基の官能基を適切な有機酸と反応させることで個別に調製できる。代表的な酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸(camphorsulfonate)塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン

10

20

30

40

50