

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6105751号
(P6105751)

(45) 発行日 平成29年3月29日 (2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日 (2017.3.10)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
請求項の数 6 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-551631 (P2015-551631)	(73) 特許権者	316000150
(86) (22) 出願日	平成26年3月5日 (2014.3.5)		ソウル テクノ ホールディングス、インク.
(65) 公表番号	特表2016-505616 (P2016-505616A)		SEOUL TECHNO HOLDINGS, INC.
(43) 公表日	平成28年2月25日 (2016.2.25)		大韓民国、151-015、ソウル、グアナクグ、グアナクロー 1、リサーチパーク メイン センター、311
(86) 国際出願番号	PCT/KR2014/001819		311, Research Park
(87) 国際公開番号	W02015/030328		Main Center, 1 Gwanak-ro Gwanak-gu Seoul 151-015 Republic of Korea
(87) 国際公開日	平成27年3月5日 (2015.3.5)		
審査請求日	平成27年7月1日 (2015.7.1)	(74) 代理人	110001139
(31) 優先権主張番号	10-2013-0100813		SK特許業務法人
(32) 優先日	平成25年8月26日 (2013.8.26)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

(54) 【発明の名称】 GPCR19作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防又は治療用の組成物
{Composition for preventing or treating allergic

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤としてタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を有効成分として含有するアレルギー性皮膚炎(allergic dermatitis)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、接触性皮膚炎(contact dermatitis)、蕁麻疹(hives)及び掻痒症(pruritus)から成るグループから選択される皮膚疾患の予防又は治療用の外用剤の形態である医薬組成物。

【請求項 2】

前記GPCR19作用剤は、血中IgE含量及び血中TH2サイトカインレベルを減少させ、血中TH1サイトカインレベルを増加させることを特徴とする第1項記載の皮膚疾患の予防又は治療用の外用剤の形態である医薬組成物。

【請求項 3】

外用剤は、クリーム、ゼル、軟膏、乳化液、懸濁液、噴霧剤及び経皮伝達性パッチ剤で構成されるグループから選択されることを特徴とする第1項記載の皮膚疾患の予防又は治療用の外用剤の形態である医薬組成物。

【請求項 4】

前記外用剤は、1日あたり0.1乃至50mgの量で塗布されることを特徴とする第1項記載の皮膚疾患の予防又は治療用の外用剤の形態である医薬組成物。

【請求項 5】

Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤としてタ

ウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を有効成分として含有するアレルギー性皮膚炎(allergic dermatitis)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、接触性皮膚炎(contact dermatitis)、蕁麻疹(hives)及び掻痒症(pruritus)から成るグループから選択される皮膚疾患の予防又は改善用化粧料組成物。

【請求項6】

前記化粧料組成物は、アレルギー性皮膚疾患用の石鹸、クレンジングフォーム、クレンジングクリーム、クレンジングウォーター、沐浴剤、スキンローション、スキン軟化剤、スキントナー、ローション、クリーム、エッセンス、アストリンゼント、乳液、ゼル、リップスティック、噴霧剤、シャンプー、リンス、トリートメント、パーディーークレンザー、パック、マッサージ剤、フェースパウダー、コンパクト、ファウンデーション、ツウウェイケーキ及びメーキャップベースから成るグループ選択されるいずれの一つ以上の剤形から製造されることを特徴とする第5項記載のアレルギー性皮膚疾患の予防又は改善用化粧料組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPCR19作用剤を有効成分として含有するアレルギー性の皮膚疾患予防又は治療の組成物であり、具体的にはアレルギー性の皮膚疾患の予防、治療又は改善用の外用剤、経口用剤形、静脈注射剤及びこれの製造方法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

飲食物と呼吸器で露出される物質に対して、皮膚炎や喘息、枯草熱が現れる傾向を1925年コカ(Coca)が初めてアトピー(atopy)と記述した。アトピー性疾患にはアトピー皮膚炎以外にも喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などがある。アトピー性皮膚炎の発病率は環境の汚染物質の増加などによって全世界的に急速に増加し、有病率は全人口の20%まで至る。アトピー性皮膚炎患者は、日常生活の制約のせいで、生活の質が低下され、社会的には治療に対する経済的な負担が増えている。したがって、アトピー治療管理の対策が急を要する。アトピー性皮膚炎(Atopic Dermatitis)は、主に乳児期或いは小児期に始まるひどい痒い症状をともなう再発性慢性皮膚疾患であり、家族歴をともなう珍しい皮膚疾患である。乳児期、特に、生後2ヶ月前後に症状が始まり、この中で約50%が生後2歳以前に発生し、ほとんどが5歳以前に症状が現れる反面、成人になって初めて症状が現れる例は珍しい。一部の患者において、成長とともに症状が緩和されるか自然治癒され、乳児期の発生患者の半分以上が2歳になる前に好転する。皮膚病変の形及び分布が特徴的な所見をみせ、掻痒症(痒い症状)、皮膚乾燥症及び特徴的な湿疹を共なう。乳児期には顔と腕脚の伸びる方の部分の湿疹から始まるが、成長に伴い特徴的に腕が曲がる部分と膝の裏の曲がる部位に湿疹の形態で現れる。成人の場合、曲がる部位の皮膚が厚くなる苔癬化(lichenification)が現れ、乳小児期に比べて四肢以外の顔や胸、首筋などに湿疹ができる場合が多い。

30

【0003】

アトピーは、一般的にアレルギー反応を随伴する。特に、アトピー性皮膚炎は、ただの皮膚疾患であるだけでなく、アレルギー性喘息及び鼻炎のようなアレルギー性マーチ(allergic march)の信号となる。しかし、アトピー性皮膚炎の正確な原因と起作は未だに究明されてないため、完治できる正確な治療薬が開発されていない状態である。現在は、アトピー性皮膚炎の治療剤として抗ヒスタミン剤とステロイド、免疫調節剤が使用されている。主に炎症と免疫反応を緩和させるための消炎鎮痛剤とステロイド系の免疫抑制剤が使用され、早く好転を見せる長所があるが、減らしたり、服用を辞めると、症状が急激に悪化し、長期間服用の場合に2次的に副腎皮質不全症、糖尿、消化性潰瘍、多毛症、脱毛症、着色などの全身副作用が現れたりし、特に、小児には白内障を起こしたりもする。ステロイド軟膏剤の場合、皮膚が薄くなる薄化や萎縮、血管が伸びる紅潮、毛嚢炎などの重大な副作用を誘発する。非ステロイド系免疫調節剤であるエリデル(Elidel、pimecrolimus)ク

40

50

リームとプロトピック(Protopic、tacrolimus、FK506)軟膏が、ステロイド軟膏に代わって使われる薬剤として開発され、長期間塗布時に既存のステロイド軟膏で現れる副作用がなく、顔と首などの敏感な皮膚によく使用され、全体のアトピー皮膚炎マーケットの30%まで急成長した。しかし、最近カルシニューリン(calcineurin)抑制剤の癌誘発可能性に対する危険性が提起され、16歳未満の患者には低濃度で使用する事だけが許可され、2歳以下の小児には低濃度の使用も許可されないため、売上が減少している。これ以外のアトピー治療で抗ヒスタミン剤と症状がひどい場合に短期間の副腎皮質ホルモン剤の服用と外用剤を塗布したり、皮膚紫外線治療やインターフェロン治療などを施行しているが、ほとんど短時間だけ好転を見せるか投薬を止めるとまた再発する難治性疾患である。したがって、既存治療剤より副作用が低く、高い有効性を見せる治療用及び予防用の薬剤の開発が必要である。

10

【0004】

本発明の発明者は、GPCR19作用剤であるタウロデオキシコール酸ナトリウム(HY2191、Sodium taurodeoxycholate)及びその誘導体を含む組成物が、アトピー性皮膚炎治療に相当な効果がある事を発見し、アトピー性皮膚炎の予防及び治療、改善用の薬剤成分として提案しようとする。現在までタウロデオキシコール酸ナトリウム及びその誘導体を含む組成物をアトピー性皮膚炎の改善及び治療に試した例は全く知られてなく、アトピー性皮膚炎の治療効果に対しても報告された事もない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

本発明の目的は、有効成分としてGPCR19の作用剤を含む、アレルギー性皮膚疾患の予防又は治療用の組成物を提供し、より具体的には、GPCR19作用剤の中の一つであるタウロデオキシコール酸ナトリウム(HY2191、Sodium taurodeoxycholate)及びその誘導体を有効成分として含むアレルギー性の皮膚疾患の予防又は治療用の組成物を提供することである。より具体的に、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)及びその誘導体を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防、治療又は改善剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

30

前記目的を達成するため、本発明は、GPCR19作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患予防又は治療用の医薬組成物を提供し、具体的にはタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)及びその誘導体を有効成分として含むアレルギー性皮膚疾患の予防及び治療用の薬学的な組成物が提供され、前記医薬組成物は、外用剤、注射剤及び経口剤の形態で剤形化でき、これには薬学的に許容できる添加剤をさらに含むことができる。

【発明の効果】

【0007】

本発明によるGPCR19作用剤又はタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)及びその誘導体を含む組成物は、既存のステロイド軟膏及び免疫抑制剤軟膏と比べてもアレルギー性皮膚炎の治療及び改善に優秀な効果を示す。また、本発明によるアレルギー性皮膚疾患予防及び治療用の組成物は、アレルギー性皮膚炎の発症の重要因子である血清免疫グロブリンIgEの量を直接的に減少させ、第2型Tリンパ球の機能を減らし、第1型Tリンパ球の機能を高進させ、アレルギー性皮膚疾患の予防及び治療用の組成物の医薬品として活用できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1a】図1aは、背中の皮膚の写真を撮影したものである。

【図1b】図1bは、背中の皮膚の写真を撮影したものである。

【図2】図2は、官能評価の結果を現すものである。

50

【図3】図3は、血清IgEの測定結果を現すものである。

【図4】図4は、血清のTH1/TH2サイトカイン(IL-4、IFN- γ 、IL-2)の測定結果を現すものである。

【図5】図5は、マウスなどの皮膚を生検組織診断するためにH&E染色した後(a)上皮(epidermis、b)及び真皮(dermis、c)の厚さを測定した結果を表すグラフである。

【図6】図6は、トルイジンブルー(Toluidine Blue)染色を通じた肥満細胞(a)及びコンゴ・レッド(Congo Red)染色を通じた好酸球(b)、特異的なエステラーゼ(Naphthol AS-D chloroacetate)染色を通じた好中球(c)の真皮での浸潤を表すものである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

10

本発明は、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防又は治療用の医薬組成物に関する。

【0010】

また、本発明は、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防又は改善用の化粧料組成物に関する。

【0011】

本発明は、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防又は治療用の医薬組成物に関する。

20

【0012】

本発明による一つの様態において、前記Gたんぱく質結合型受容体19(GPCR19)作用剤は、タウロデオキシコール酸ナトリウム(HY2191、Sodium taurodeoxycholate)又はこれの誘導体である。

【0013】

本発明による一つの様態において、前記GPCR19作用剤は血中IgE含量を減少させることを特徴とする。

【0014】

本発明による一つの様態において、前記GPCR19作用剤は、血中TH2サイトカインを減少させ、TH1サイトカインを増加させることを特徴とする。

30

【0015】

本発明による一つの様態において、前記GPCR19作用剤は、アレルギー性皮膚疾患が誘発された皮膚真皮内の好酸球、好中球及び肥満細胞の数を減少させることを特徴とする。

【0016】

本発明によるもう一つの様態において、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚炎の予防又は改善用の経口用製剤又は注射剤などが提供される。

【0017】

本発明による一つの様態において、前記アレルギー性皮膚疾患は、アレルギー性皮膚炎(allergic dermatitis)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、接触性皮膚炎(contact dermatitis)、蕁麻疹(hives)及び掻痒症(pruritus)から成るグループから選択される皮膚疾患である。

40

【0018】

より具体的には、前記製薬学的な組成物は、精製、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、懸濁液、内溶液剤、乳剤、シロップ剤、滅菌された水溶液、非水性用材、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、座剤及び注射剤からなる群から選択されるいずれの一つの剤形を持つ。

【0019】

本発明の一実施様態において、前記Gたんぱく質結合型受容体19作用剤がアレルギー性皮膚疾患の予防又は治療を必要とする個体に0.001 mg乃至1000 mg/dayの量、又は0.001 mg

50

乃至100 mg/dayの量、又は0.01 mg乃至10 mg/dayの量が75 kg体重の温血動物に投与されることで、アレルギー性皮膚疾患を予防又は治療することができる。

【0020】

本発明で使用されるためのGたんぱく質結合型受容体19作用剤の投与量は、多様な要因、例えば活性成分の有効性及び作用持続時間、投与方式、温血動物の性別、年齢、体重及びその他の疾患の重軽度などの個別条件によって変わる。特定投与経路及び投与量は、投与される個体の特徴、即ち、年齢、体重、疾患状態、体のコンディションなどの条件によって担当医や獣医によって選択できる。

【0021】

前記組成物の投与経路は、目的組織に到達できる限りどのような一般的な経路を通じて投与できる。本発明の組成物は、目的に従い、経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、血内投与、脾内投与、肺内投与、直腸内投与できるが、これに限定されない。また、前記組成物は、活性物質が標的細胞に移動できる任意の装置によって投与できる。

10

【0022】

本発明の一実施形態において、経口投与のための薬学的製剤は、例えば、糖衣錠、精製、丸剤、散剤、顆粒剤又はカプセル剤のような投与量単位形態及びアンプルとして存在できる。これらは、そのもの自体に公知された方法、例えば、通常的な混合、粒状化、當剤造剤、溶解又は凍結乾燥方法によって製造される。例えば、経口投与のための製薬学的製剤は、活性成分を固体担体と混合し、混合物を粒状化し、必要であれば適切な添加剤を添加したあと、混合物又は、顆粒を精製又は糖衣錠の形態に剤形化して製造することができる。

20

【0023】

適切な担体としては、特に充填剤、例えば糖、例えばラクトース、サクロース、マンニト又はソルビット、セルロース製剤及び/又はリン酸カルシウム、例えば、三次燐酸カルシウム又はリン酸水素カルシウム、及び結合剤、例えばコーン、小麦、米又はジャガイモ澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース及び/又はポリビニルピロリドン、及び必要な場合、崩壊剤、例えば、前記の澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。

30

【0024】

添加剤としては、特に流動-調節剤及び潤滑剤、例えば、珪酸、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、及び/又はポリエチレン・グリコールである。胃液に抵抗性を持つ適切なコーティングを糖衣錠コアに提供し、特に適切な有機溶媒又は溶媒混合物の中で任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン・グリコール及び/又は二酸化チタンを含有する濃縮された塩溶液、又はロッカー溶液が使用されるか、又は胃液に抵抗性であるコーティングを形成するために、アセチルセルロースフタル酸塩又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩のような適切なセルロース製剤の溶液が使用できる。

【0025】

他の経口投与可能な薬学的製剤としては、カプセル剤があり、ゼラチンで作られた乾式-充填カプセル、及びゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビットで作られた軟質の密封されたカプセル剤である。乾式-充填カプセルは、粒子の形態、例えば、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、澱粉、及び/又は潤滑剤、例えばタルク又はステアリン酸マグネシウム、及び適切であれば、安定化剤との混合物の形態として活性成分を含有することもできる。軟質カプセルにおいて、活性成分を適切な液体、例えば脂肪オイル、パラフィンオイル又は液体ポリエチレン・グリコールに溶解又は懸濁させ、これに安定化剤を添加することも可能である。

40

【0026】

非経口投与のための製剤には、滅菌された水溶液、非水生溶剤、懸濁剤、油剤、凍結乾燥

50

製剤、座剤が含まれる。非経口製剤は、様々な方式、例えば静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、鼻内、皮内、皮下、好ましくは、静脈内方式として効果的な注射液である。このような液体は、好ましくは、活性成分を単独で又は薬学的に許容可能な担体と共に含有する凍結乾燥された製剤から使用前に製造できる等張性水溶液又は懸濁液である。薬学的製剤は、殺菌でき、保存剤、安定化剤、湿潤剤及び/又は乳化剤、溶解剤、浸透圧を調節するための塩及び/又は緩衝液のような添加剤を含有できる。

【0027】

具体的には、非水生溶剤、懸濁溶剤としてはプロピレングリコール(propylene glycol)、ポリエチレン・グリコール、オリーブ オイルのような植物性油、エチルオレエートのよ
10
うな注射可能なエステルなどが使用できる。座剤の基材としては、ウィテップゾール(wit
epsol)、マクロゴール、ツイーン(tween) 61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロセラチン
などが使用できる。

【0028】

本発明の一実施形態において、本発明によるGたんぱく質結合型受容体19作用剤は、アレ
ルギー性皮膚疾患の予防又は治療をするために、他の薬物と組合/配合し、投与できる。
したがって、本発明は、Gたんぱく質結合型受容体19作用剤及び相違なアレルギー性皮膚
疾患予防/治療剤との配合治療を含むアレルギー性皮膚疾患患者の治療方法をさらに含む
。本発明によるもう一つの形態において、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Couple
d Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚炎予防又は改
20
善外用剤が提供される。

【0029】

本発明による一つの形態において、外用剤組成物は、クリーム、ゼル、軟膏、乳化液、懸
濁液、噴霧剤及び経皮伝達性パッチ剤からなるグループから選択できるが、これに限定さ
れない。

【0030】

本発明による一つの形態において、前記外用剤は1日あたり0.1乃至50mgの量で塗布でき、
具体的には1日あたり1乃至20mgの量で塗布でき、1日あたり1乃至数回、具体的には、1日
あたり1乃至3回塗布できる。アレルギー性皮膚炎症状が良くなるまで塗布できる。

【0031】

本発明によるもう一つの形態において、Gたんぱく質結合型受容体19(G protein-Coupled
Receptor19、GPCR19)作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚炎予防又は改
30
善化粧料組成物が提供される。

【0032】

本発明による一つの形態において、前記Gたんぱく質結合型受容体19(GPCR19)作用剤は、
タウロデオキシコール酸ナトリウム(HY2191、Sodium taurodeoxycholate)又はこれの誘導
体である。

【0033】

本発明による一つの形態において、前記化粧料組成物は、アレルギー性皮膚疾患用石鹸、
クレンジングフォーム、クレンジングウォーター、沐浴剤、スキンローション、スキン軟
40
化剤、スキントナー、ローション、クリーム、エッセンス、アストリンゼント、乳液、ゼ
ル、リップスティック、噴霧剤、シャンプー、リンス、トリートメント、バーディークレ
ンザー、パック、マッサージ剤、フェースパウダー、コンパクト、ファウンデーション、ツ
ーウェイケーキ及びメーキャップベースからなるグループから選択されるいずれ一つ以上
の剤形として製造できるが、これに限定されない。

【0034】

本発明による一つの形態において、前記化粧料組成物は、アレルギー性皮膚疾患用石鹸、
クレンジングフォーム、クレンジングクリーム、クレンジングウォーター及び沐浴剤から
なるグループから選択される剤形として製品化できる。

【0035】

本発明による一つの形態において、前記アレルギー性皮膚疾患は、アレルギー性皮膚炎(a
50

llergic dermatitis)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、接触性皮膚炎(contact dermatitis)、蕁麻疹(hives)及び掻痒症(pruritus)から成るグループから選択される皮膚疾患である。

【0036】

本発明の剤形がペースト、クリーム又はゲルである場合は、担体成分として動物性油、植物性油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレン・グリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルク又は酸化亜鉛などが利用できる。

【0037】

本発明の剤形がパウダ又はスプレーである場合は、担体成分としてラクトース、タルク、シリカ、アルミニウムヒドロクロキド、カルシウムシリケート又はポリアミドパウダが利用でき、特にスプレーである場合は、追加的に弗化炭化水素(Fluorohydrocarbon)、プロパン/ブタン又はジメチルエーテルの様な推進体を含む。

10

【0038】

本発明の剤形が溶液又は乳濁液である場合は、担体成分として溶媒、溶解化剤又は乳濁化剤が利用され、例えば水、エタノール、イソプロパノール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチルグリコールオイル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレン・グリコール又はソルビタンの脂肪酸エステルがある。

【0039】

本発明の剤形が懸濁液である場合は、担体成分として水、エタノール又はプロピレングリコールのような液状の稀釈剤、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビットエステル及びポリオキシエチレンソルビタンエステルのような懸濁剤、微少結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロクロキド、ベントナイト、アガ又はトラガカントなどが利用できる。

20

【0040】

本発明の剤形が界面-活性剤含有クレンジングである場合には、担体成分として脂肪酸アルコール硫酸塩(sulfate)、脂肪酸アルコールエーテル硫酸塩、スルホサクシネートモノエステル、イセチオン酸、イミダゾリニウム塩誘導体、メチルタウレート、サルコシネート、脂肪酸アミドエーテル硫酸塩、アルキルアミドベタイン、脂肪酸アルコール、脂肪酸グリセリド、脂肪酸ジエタノールアミド、植物性油、ラノリン誘導体又はエトキシ化グリセロール脂肪酸エステルなどが利用できる。

30

【0041】

本発明において、"有効成分として含有する"とは、アレルギー性皮膚炎の改善、予防、又は治療の効果をもつ容量範囲で含有することを意味し、重症度及び剤形によって容量範囲は変更でき、適用回数も適用対象の年齢、体重及び体質によって変更できる。本発明において、"アレルギー性皮膚炎"とは、その発生の直・間接的な原因と関わらず、当業界においてアレルギー性皮膚炎として分類されるすべての疾患を含む意味として使用される。通常アトピー皮膚炎は、その発病時期又はその発明対象によって乳児形アトピー皮膚炎と小児形アトピー皮膚炎と成人系アトピー皮膚炎及び妊産婦アトピー皮膚炎に分類され、本発明においてアトピー皮膚炎は、このようなすべての類型のアトピー皮膚炎を含むことと定義される。

40

【0042】

本発明において、"アレルギー性皮膚炎"がある場合には、アレルギー性皮膚炎によって皮膚の感染部位が変更された状態を意味し、このような状態は皮膚疾患として見なされ、状態と皮膚疾患と見なされない場合の状態をすべて含む。

【0043】

本発明において、"治療"は本発明の薬学組成物をアレルギー性皮膚炎部位に適用な結果としてアレルギー性皮膚炎病症の完治はもちろん、アレルギー性皮膚炎病症の部分的な完治、好転及び軽減を含む。

50

【0044】

本発明において、"予防"は、本発明の薬学組成物を皮膚、特にアレルギー性皮膚炎に適用し、皮膚へのアレルギー性皮膚炎病状を抑制又は横断することで、アレルギー性皮膚炎病状が事前に発生されないようにすることを意味する。

また、本発明において、"改善"とは、症状の軽減、予防又は治療を含むことを意味する。

また、本発明において、"有効成分"とは、単独で活性をあらわすか、又はその自体は活性がない担体(carrier)と共に活性を現す成分を意味する。

前記本発明の医薬組成物は、薬学的に有効な量で投与する。

【0045】

本発明において、用語"薬学的に有効な量"とは、医学的治療又は改善に適用可能な合理的な受惠/危険比率であり、疾患を治療するために十分な量を意味し、有効容量水準は、個体種類及び重症度、年齢、性別、薬物の活性、薬物に対して敏感度、投与時間、投与経路及び排出比率、治療期間、同時使用される薬物を含む要素及びその他の医学分野でよく知られている要素によって決定できる。

【0046】

本発明において、用語"個体"とは、アレルギー性皮膚疾患がすでに発病したか、発病できる人間を含むすべての動物を意味し、本発明によるGPCR19作用剤又はタウロデオキシコール酸ナトリウム(HY2191、Sodium taurodeoxycholate)又はこれの誘導体を含む組成物を個体に投与することで、前記疾患を効果的に予防及び改善できる。

【0047】

以下、本発明をより具体的に説明するために実施例などで説明する。しかし、本発明による実施例は、他の形態に変更でき、本発明の権利範囲が以下の実施例によって限定されることを意味しない。

【0048】

<実施例>

実施例 1: 資料の製造

下記試験サンプルの製造するために、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)粉末を2.5%又は5%になるようにポリエチレン・グリコール400溶液(10 % in distilled water)とエタノール原液(Absolute ethanol)を7:3で混合した溶液に溶かした後、0.4 μ m フィルタで濾過し、試験サンプルを製造した。

【0049】

実験例 1 : アトピー皮膚炎動物モデル及び試験デザイン

タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)組成物のアトピー性皮膚炎の治療効果を確認するために、アトピー動物モデルの一つであるマウスなどの皮膚炎誘発試験を実施した。本実験では6週となった雄Balb/CマウスとハプテンであるDNCB(2,4-dinitro-1-chloro-benzene、Sigma)を使用し、各群あたり5匹ずつ試験を実施した。前記動物モデルは、血液内のIgE量を測定し、薬物のIgE水準の抑制効果を持つため、より直接的なアトピー性皮膚炎の治療効果を確認できる動物モデルである。DNCBをアセトンに2.5%の濃度で溶解した溶液 200 μ l を除毛したマウスの背に塗布し、感作させ、3日が経った後、アセトンに1%の濃度で溶解したDNCB溶液 200 μ l を追加塗布し、10日目にアセトンに0.2%の濃度でDNCBを溶解した溶液を追加塗布し、アトピー性皮膚炎を誘発させた。

【0050】

実施例1のタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)2.5%又は5%組成物、及び陽性対照群でステロイド製剤であるマキシデックス軟膏(Dexamethasone、韓国アルコン製薬)と免疫抑制剤であるプロトピック軟膏(Tacrolimus、韓国アステルラス製薬)をアトピー誘発を始めた日から7日目から14日目まで皮膚炎が誘発された背に一日2回100 μ l ずつ、各個体に塗布し、対照群は、実施例1の担体(ポリエチレン・グリコール 400 溶液(10 % in distilled water)とエタノール(absolute ethanol)を7:3 比率で混合した溶液を0.4 μ m フィルタで濾過した溶液)だけを塗布した。

【0051】

実験例 2：外観観察及び官能評価を通じたアトピー性皮膚炎の治療効果確認

アトピー性皮膚炎に対するタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)の治療効能を精査するため、アトピー性皮膚炎を発生させた動物モデルBalb/Cマウスにタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を実験例 1に従ってDN CB塗布を始めた後、15日目に最終的にアトピー性皮膚炎発生部位の外観観察及び官能評価を施行し、皮膚炎の好転可否を検査した。官能評価は、DN CB塗布を始めた後、15日目で2文間掻く回数(Itch)、紅斑及び出血(erythema、hemorrhage)、浮腫(edema)、擦過傷及び爛れ(excoriation、erosion)、鱗屑及び乾燥(scaling、dryness)の重症度に従い、各々0点(none)から3点(severe)まで点数を付与し、総点15点を満点に計算し、すべてのグループとすべての個体に対して実行した。3人が盲検で各々評価した後、各マウス個体の平均値を算出した。

10

【0052】

タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を塗布したグループにおいて、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を塗布しない陰性対照群と比較すると、アトピー性皮膚炎に対する官能評価指数が減少した。(図1a、図1b及び図2参照)。また、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を5%で塗布したグループにおいて、陽性対照群として使用したステロイド製剤であるマキシデックス軟膏と免疫抑制剤であるプロトピック軟膏に比べて、アトピー性皮膚炎の症状が顕著に好転された(図1a、図1b及び図2参照)。

20

【0053】

実験例 3：血清サイトカインを通じたアトピー性皮膚炎の治療効果確認

実験例 2の評価を終えた直後、各群に属するマウスに、ゾテピン 250 mg/5cc(Virbar社)と2%ロムブン(Rompun)溶液(Bayer Korea社)を8:2(v/v)で混合した後、これを食塩水で10倍希釈し、注射麻酔した後、心臓から採血した。血清を分離して酵素免疫分析法(Mouse IgE ELISA、BD)で血清内IgE濃度を測定し、ELISA kit(eBioscience)を使用し、TH1サイトカイン(IFN- γ 、IL-2)とTH2サイトカイン(IL-4)の血清内濃度を測定した。

【0054】

図3に現れるように、対照群に比べて免疫抑制剤であるプロトピック軟膏はステロイド製剤であるマキシデックス軟膏と違って、アトピー誘発マウスの血清IgE濃度を増加させた。タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)2.5%又は5%の組成物すべてが現在アトピー治療に使用される陽性対照群製剤より血清IgE水準を抑制する効果において、顕著な効果を確認した(図3参照)。

30

【0055】

図4に現れるように、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を5%で塗布したグループにおいて、TH1サイトカインであるIFN- γ とIL-2が対照群、プロトピック処理群及びマキシデックス処理群に比べて有意に増加された($p<0.05$)。また、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を5%で塗布したグループにおいて、TH2サイトカインであるIL-4が対照群、プロトピック処理群及びマキシデックス処理群に比べて顕著に減少した($p<0.05$)。

40

【0056】

実験例 4：皮膚の組織病理学的生検を通じたアトピー性皮膚炎の治療効果確認

実験例 2及び実験例 3の実験のための試料を準備した直後、各群に属するマウス個体の組織病理学的な検査のために、皮膚組織を生検した。マウスの背皮膚組織を切断し、10%のホルマリン溶液内で24時間固定した後、蒸留水で洗浄した。固定した皮膚組織をパラフィンブロックで作った後、7 μ mの厚さで切断し、ヘマトキシリン-エオシン(H&E)染色した(図 5a 参照)。図 5bと5cを参照すると、マウスの各グループで得た皮膚組織をH&E染色した結果、DN CBだけを処理したグループのマウス皮膚はDN CBを処理しなかったshamグループの上皮(26.07 ± 1.02 μ m)及び真皮(384.7 ± 11.36 μ m)に比べて上皮(epidermis、 320.2 ± 21.63 μ m)及び真皮(dermis、 930.2 ± 34.17 μ m)が厚くなった。これと対照的にDN CBでアトピー性皮膚炎を誘発し、2.5%と5%のタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium ta

50

urodeoxycholate、 $105.3 \pm 7.00 \mu\text{m}$ 、 $75.0 \pm 8.38 \mu\text{m}$)、プロトピック($123.1 \pm 14.78 \mu\text{m}$)又はマキシデックス($51.72 \pm 7.13 \mu\text{m}$)を処理したグループの皮膚上皮がDNCBだけを処理したグループと比べて厚さが顕著に減少した($p < 0.05$)。さらに、DNCBでアトピー性皮膚炎を誘発し、2.5%と5%のタウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate、 $616.0 \pm 21.05 \mu\text{m}$ 、 $521.7 \pm 18.27 \mu\text{m}$)又はプロトピック($572.6 \pm 20.16 \mu\text{m}$)を処理したグループの皮膚真皮がDNCBだけを処理したグループと比べて厚さが正常に近く回復した($p < 0.05$)。しかし、マキシデックス($310.3 \pm 15.28 \mu\text{m}$)を処理したグループの皮膚真皮の厚さは、DNCBを処理しなかったshamグループの真皮の厚さと比べて有意に薄くなった($p < 0.05$)。

【0057】

マウス皮膚組織をトルイジンブルー(Toluidine Blue)、コンゴ・レッド(Congo Red)又は特異的なエステラーゼ(Naphthol AS-D chloroacetate)染色を各々実行した後、真皮内の肥満細胞(mast cell)、好酸球(eosinophil)、及び好中球(neutrophil)の数を測定した。DNCBだけを処理した群の肥満細胞、好酸球、好中球の数がsham対照群に比べて有意に増加した(図 6a、6b、6c)。これと対照的にDNCBでアトピー性皮膚炎を誘発した後、タウロデオキシコール酸ナトリウム(Sodium taurodeoxycholate)を処理したグループの皮膚組織には、肥満細胞、好酸球及び好中球の数が有意に減少した($p < 0.05$)。その反面、急性炎症反応に重要な好中球の数はプロトピック治療群でむしろ増加し、マキシデックス治療群では治療前と比べて有意な減少が観察されなかった。

【0058】

以下、本発明による各製剤の製造例を例示する。下記製造例は、本発明の実施に対して理解を助けるためであり、本発明による剤形の製造方法が下記製造例で限定されることを意味しない。

【0059】

製造例 1. 散剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

スクロース 100mg

タルク 10mg

前記成分を粉末化し、混合した後、気密性の袋に充填し、散剤を製造する。

【0060】

製造例 2. 錠剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

澱粉 100mg

スクロース 100mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

通常の錠剤の製造方法によって前記成分を混合した後、これを打錠し、錠剤を製造する。

【0061】

製造例 3. カプセル剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

結晶性セルロース 3mg

ラクトース 15mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

通常のカプセル剤の製造方法に従い、前記成分を混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を製造する。

【0062】

製造例 4. 顆粒剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

大豆抽出物 50mg

ブドウ糖 200mg

澱粉 500mg

前記成分を混合した後、30%のエタノール100mLを添加し、60℃で乾燥させ、顆粒を形成し

10

20

30

40

50

た後、気密性の袋に充填し、顆粒剤を製造する。

【0063】

製造例 5. 丸剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

乳糖 1,500mg

グリセリン 1,500mg

澱粉 980mg

前記成分を混合した後、通常の丸剤の製造方法に従い、1丸あたり4gになるように製造する。

【0064】

10

製造例 6. 注射剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

マンニット 180mg

注射用滅菌蒸留水 2,970mg

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 30mg

通常の注射剤の製造方法に従い、1アンプルあたり(2mL)になるように前記成分を混合し、製造する。

【0065】

製造例 7. 液剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム 10mg

20

異性化糖 10,000mg

マンニット 5,000mg

精製水の適量

通常の液剤の製造方法に従い、精製水に前記成分を溶解させ、適切な香りを加えた後、瓶に充填し、滅菌させ、製造する。

【0066】

製造例 8. 石鹼の製造

水 330 mLとNaOH 175 gを混合し、完全に溶解させた後、タウロデオキシコール酸ナトリウム10mgを約30分間少しずつ添加しながら混合した。前記混合物を乾燥できるまで暗所かつ風がよく通じる所で乾燥させた。

30

【0067】

製造例 9. 沐浴剤の製造

タウロデオキシコール酸ナトリウム10mgを約60℃程度なるようにした後、天日塩を入れ、飽和溶液を作り、水を蒸発させた。前記溶液を室温で冷却した後、急速冷凍させ、凍結乾燥させた。前記凍結乾燥された固形剤を粉末化し、沐浴剤を製造した。

製造例 10. クレンジングローション製造

【0068】

【表1】

表1

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
グリセリン	4	
ヒアルロン酸ナトリウム	2	
プロピレングリコール	3	20
カルボマー	5	
セテアリルアルコール	0.7	
ステアリン酸グリセリル	0.5	
シェーバター	1	
バラオキシ安息香酸	0.1	30
マカダミアナッツオイル	1	
セスキオレイン酸	0.5	
ステアリン酸グリセリル	1	
モノオレイン酸ポリエチレンソルビタン	2	
ポリデセン	5	40
ミネラルオイル	20	
ジメチコン	5	
ステアリルジメチコン	2	
トリエタノールアミン	0.05	
香料	適量	50
色素	適量	
精製水	残量	

前記成分を使用し、クレンジングローションを製造するための化粧品製造分野での通常の

な方法に従って製造した。

製造例 11. スキン製造

【0069】

【表2】

表2

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
1,3-ブチレングリコール	0.02	
アラントイン	3	
ヒアルロン酸ナトリウム	5	20
カルボマー	0.1	
セトステアリルアルコール	0.7	
バラオキシ安息香酸	0.1	
ソルビタンオリベート	1.5	
ソイレシチン	0.2	30
ジメチコン	0.2	
エチルヘキサン酸セチル	0.2	
シェーバター	0.2	
ポリアクリル酸ナトリウム	3	
トリエタノールアミン	0.1	40
イミダゾリジニル尿素	0.3	
香料	適量	
色素	適量	
精製水	残量	

前記成分を使用してスキンを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製

造した。

製造例 12. セラム製造

【0070】

【表3】

表3

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
ホホバ	5	
ブラックセサミ	2	
スイートアーモンド	3	
エマルジファイング・ワックス	1	
ビタミンE	1	20
グリセリン	2	
ヒアルロン酸	1	
マリンエラスチン	1	
精製水	残量	

前記成分を使用してセラムを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 13. ローション製造

【0071】

10

20

30

【表 4】

表4

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
1,3-ブチレングリコール	0.02	
アラントイン	3	
ヒアルロン酸ナトリウム	5	20
カルボマー	0.1	
セトステアリルアルコール	0.7	
バラオキシ安息香酸	0.1	
ソルビタンオリベート	1.5	
ソイレシチン	0.2	30
ジメチコン	0.2	
エチルヘキサン酸セチル	0.2	
シェーバター	0.2	
ポリアクリル酸ナトリウム	3	
トリエタノールアミン	0.1	40
イミダゾリジニル尿素	0.3	
香料	適量	
色素	適量	
精製水	残量	

前記成分を使用してローションを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 14. エッセンス製造

【0072】

【表 5】

表5

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
アラントイン	0.05	
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
トリエタノールアミン	0.2	
ヒアルロン酸ナトリウム	7	
イミダゾリジニル尿素	0.15	20
ポリアクリル酸ナトリウム	0.4	
カルボマー	0.2	
エタノール	3	
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	0.2	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	30
香料	適量	
色素	適量	
精製水	残量	

前記成分を使用してエッセンスを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 15. クリーム製造

【0073】

【表 6】

表6

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
アラントイン	0.1	
グリセリン	5	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
ヒアルロン酸ナトリウム	6	20
カルボマー	0.1	
セトステアリルアルコール	1.7	
ポリデセン	2	
スクアルラン	2	
バラオキシ安息香酸	0.1	30
ブチレングリコールジカプリレート	3	
エチルヘキサン酸セチル	5	
マイクロクリスタルリンナップ(Micro-crystal rinnap)	0.1	
トリエチルペンタンジオール	0.1	
シェーバター	0.2	40
ソルビタンオリベート	0.3	
シクロメチコン	0.3	
ステアリルジメチコン	0.5	
イミダゾリジニル尿素	0.15	
香料	適量	50
色素	適量	
精製水	適量	

前記成分を使用してクリームを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って

製造した。

製造例 16. パック製造

【0074】

【表7】

表7

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%	10
エチレンジアミン・テトラ硝酸ナトリウム	0.02	
ベタイン	3	
ベタインポリメタクリレート	2	
アラントイン	0.1	20
ヒアルロン酸ナトリウム	2	
グリセリン	3	
ジプロピレングリコール	5	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	30
ポリビニルアルコール	10	
モノオレエートポリオキシエチレンソルビタン	0.9	
セスキオレイン酸	0.3	
ホホバエステル	2	40
セテアリルアルコール	1.5	
ペトロラタム	0.5	
香料	適量	
色素	適量	40
精製水	適量	

前記成分を使用してパックを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 17. マッサージクリーム製造

【0075】

【表 8】

表8

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%
精製水	適量
グリセリン	4.0
ワセリン	3.5
トリエタノールアミン	0.5
流動パラフィン	24.5
スクアルラン	2.5
蜜蝋	2.1
トコフェリルアセテート	0.1
カパボル	1.0
セスキオレイン酸ソルビタン	3.1
香料	微量
防腐剤	微量

10

20

30

前記成分を使用してマッサージクリームを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 18. メーキャップベース製造

【0076】

【表 9】

表9

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%
精製水	適量
コーティングシリカ	1
シリカ	10
二酸化チタン	5
酸化亜鉛	3
色素	1
板状パウダ	残量

10

20

前記成分を使用してメーキャップベースを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

製造例 19. パウダパクト製造

【0077】

【表 10】

表10

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%
精製水	適量
マイカ	15
二酸化チタン	7
シリコンオイル	3
エステル系オイル	3
色素	適量
香料	適量
タルク	残量

30

40

前記成分を使用してパウダパクトを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従ってパウダパクトを製造した。

製造例 20. ツーウェイケーキ製造

50

【0078】

【表11】

表11

タウロデオキシコール酸ナトリウム	0.001 v/v%
精製水	適量
マイカ	15
二酸化チタン	12
シリコンオイル	3
エステル系 オイル	5
色素	適量
香料	適量
タルク	残量

10

20

前記成分を使用してツーウェイケーキを製造するための化粧品製造分野での通常的な方法に従って製造した。

【産業上の利用可能性】

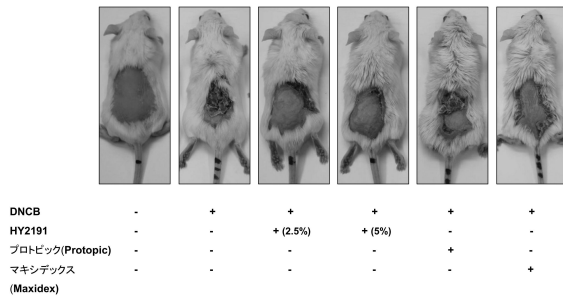
【0079】

アレルギー性皮膚疾患患者の有病率は、趨勢として増加している。現在抗ヒスタミン剤又はステロイド剤を症状緩和剤として使用しているだけで、皮膚疾患を根本的に治療できる製品はほとんどない。したがって、現在までまったく知られてないが、本発明によってアレルギー性皮膚疾患に相当な効果があると立証されたGPCR19作用剤、具体的にはタウロデオキシコール酸ナトリウム及びその誘導体を含む組成物をアレルギー性皮膚疾患予防又は治療用医薬組成物、アレルギー性皮膚疾患予防及び改善用外用剤及び化粧品組成物を利用する場合、その需要は大きいと展望される。

30

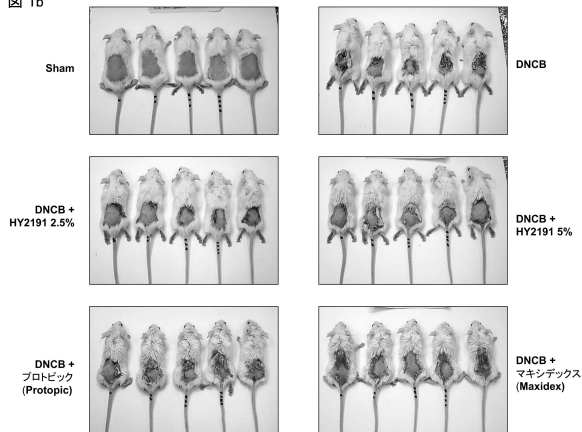
【図 1 a】

図 1a



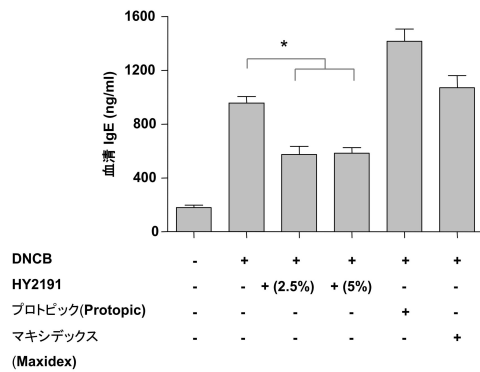
【図 1 b】

図 1b



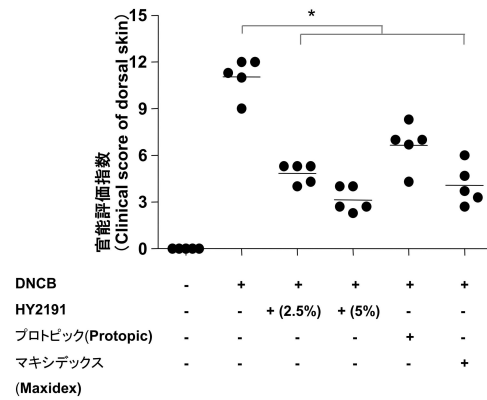
【図 3】

図 3



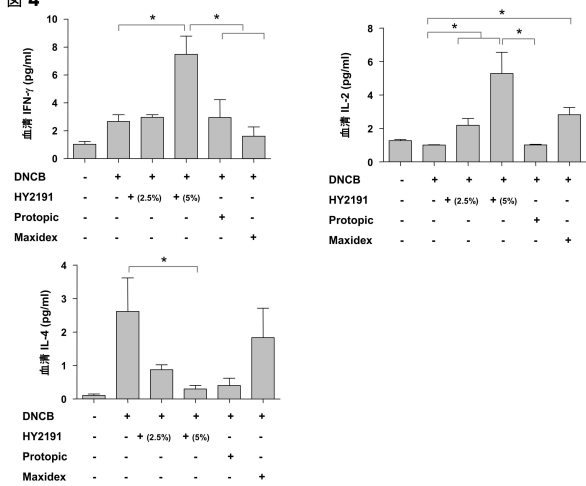
【図 2】

図 2



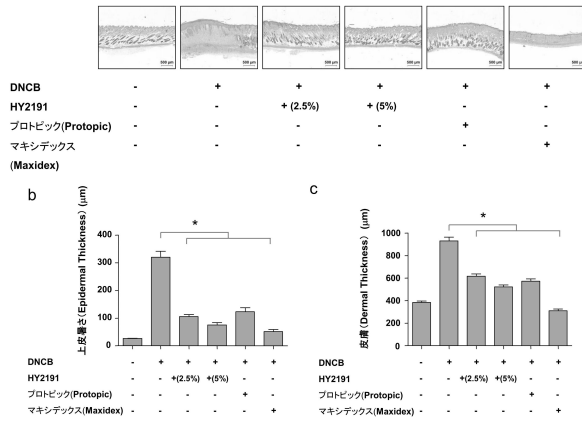
【図 4】

図 4



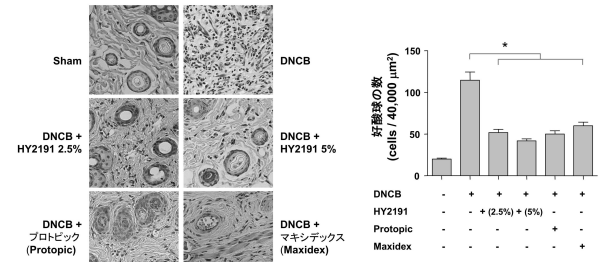
【図 5】

図5 a



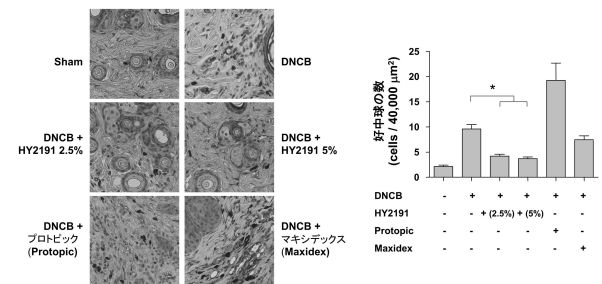
【図 6 b】

図6b マウス真皮内に浸潤された好酸球



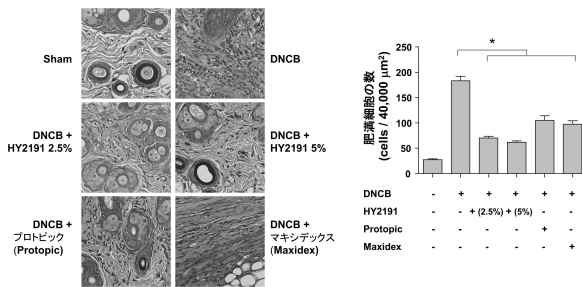
【図 6 c】

図 6c マウス真皮内に浸潤された好中球



【図 6 a】

図 6a マウス真皮内に浸潤された肥満細胞



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	8/63	(2006.01)	A 6 1 K	8/63	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	
A 6 1 Q	19/10	(2006.01)	A 6 1 Q	19/10	
A 6 1 Q	1/06	(2006.01)	A 6 1 Q	1/06	
A 6 1 Q	5/02	(2006.01)	A 6 1 Q	5/02	
A 6 1 Q	5/12	(2006.01)	A 6 1 Q	5/12	
A 6 1 Q	1/12	(2006.01)	A 6 1 Q	1/12	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	

(74)代理人 100130328
弁理士 奥野 彰彦

(74)代理人 100130672
弁理士 伊藤 寛之

(72)発明者 ソン スンヨン
大韓民国、1 3 5－7 7 6、ソウル、カンナムグ、ヨンドンデロ 2 1 0、7 ドン 1 0 0 3 ホ (デ
チードン、サンヨン アパート)

(72)発明者 キム ヨンヒ
大韓民国、1 3 6－7 9 7、ソウル、ソンプクグ、インチョンロー 1 7 ガギル 6 4、1 0 2 ドン
5 0 4 ホ (アンアムードン 1 ガ、サムソンレミョン アパート)

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 特開平 1 0－1 2 0 5 7 9 (J P, A)
特開平 1 0－1 1 4 6 6 5 (J P, A)
カナダ国特許出願公開第 0 2 1 6 6 4 2 7 (C A, A 1)
特表 2 0 0 9－5 4 3 8 2 3 (J P, A)
特表 2 0 1 0－5 2 3 6 2 7 (J P, A)
特開 2 0 0 7－1 0 6 7 3 0 (J P, A)
特表 2 0 1 1－5 1 1 7 5 2 (J P, A)
米国特許出願公開第 2 0 1 0／0 2 6 7 6 8 4 (U S, A 1)
J.Med.Chem., 2 0 0 8 年, Vol.51, p.1831-1841

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1／5 7 5
C A／M E D L I N E／E M B A S E／B I O S I S／W P I D S (S T N)
J S T P l u s／J M E D P l u s／J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

(54)【発明の名称】 G P C R 1 9 作用剤を有効成分として含有するアレルギー性皮膚疾患の予防又は治療用の組成物
{Composition for preventing or treating allergic

dermatitis comprising GPCR19 agonist as an active
ingredient}