

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年1月28日(2021.1.28)

【公表番号】特表2020-502070(P2020-502070A)

【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-003

【出願番号】特願2019-528506(P2019-528506)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	17/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	5/38	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)

A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	33/08	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	5/40	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/44	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/04	

A 6 1 P	5/38
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	19/04
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	33/00
A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	31/06
A 6 1 P	33/08
A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	5/40
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	5/44
A 6 1 P	43/00 1 0 7
A 6 1 K	45/00

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年12月11日(2020.12.11)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

それを必要とする対象において腸管、消化管または腸の障害を処置するための医薬の製造における、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)阻害剤の、単独での、あるいはコルチコステロイドおよび/または腫瘍壞死因子(TNF)阻害剤と組み合わせての使用。

## 【請求項2】

前記障害は、口腔潰瘍、歯肉疾患、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患、およびクローン病のうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載の使用。

## 【請求項3】

疾患が炎症性腸疾患である、請求項1に記載の使用。

## 【請求項4】

前記コルチコステロイドは、15-PGDHの発現を誘導する、請求項1から3のいずれかに記載の使用。

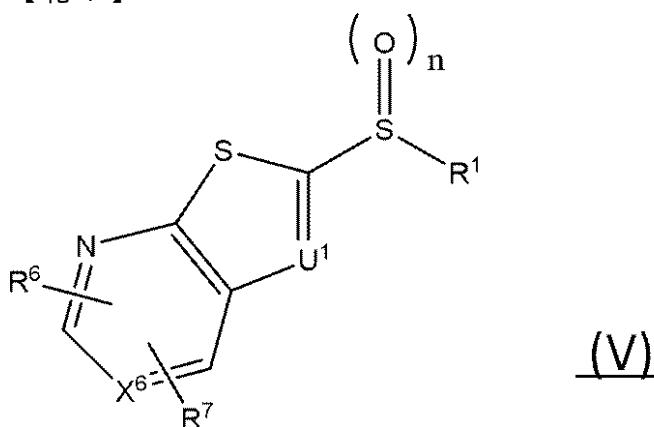
## 【請求項5】

前記15-PGDH阻害剤は、対象においてコルチコステロイドにより誘発される有害作用および/または細胞毒性作用を減弱するのに有効であるか、あるいは治療効果を増加させるのに有効である、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

## 【請求項6】

前記15-PGDH阻害剤には、以下の式(V)：

## 【化1】



を有する化合物であって、式中、

nは0～2であり、

X<sup>6</sup>は、独立的に、NまたはCR<sup>c</sup>であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>c</sup>は、それぞれ独立的に、水素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリール、ヘテロアリール、5～6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルカリール、C<sub>6</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アラルキル、ハロ、-Si(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニルオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールオキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルカルボナト、C<sub>6</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキル-カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>5</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミド、C<sub>6</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>5</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>5</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、ホスフェート、リン酸エステル；アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基；それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、ここで環は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり、

U<sup>1</sup>はN、C-R<sup>2</sup>またはC-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、ここでR<sup>2</sup>は、H、低級アルキル基

、O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>OR' (ここでn=1、2、または3)、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、X (ここでX=H、F、Cl、Br、またはI)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')<sub>2</sub>、O(CO)R'、COOR' (ここでR'はHまたは低級アルキル基である)からなる群より選択され、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じであるか異なっており、それぞれ、H、低級アルキル基、O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>OR' (ここでn=1、2、または3)、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X (ここでX=H、F、Cl、Br、またはI)、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')<sub>2</sub>、COOR' (ここでR'はHまたは低級アルキル基である)からなる群より選択され、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>は存在しなくてもよい。

化合物およびそれらの医薬的に許容される塩が包含される、請求項1から5のいずれかに記載の使用。

#### 【請求項7】

前記コルチコステロイドは、アクロベート、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、アムシノニド、アリストコートA、増強されたジプロピオン酸ベタメタゾン、ベクラメタゾン、ジプロピオン酸ベクロプロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、ベタメタゾン-17-ベンゾエート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン-17-バレレート、クロロプレドニゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾン、クロコルテロン、コルドラン、コルチコステロン、コルチゾール、酢酸コルチゾール、シピオン酸コルチゾール、リン酸コルチゾールナトリウム、コハク酸コルチゾールナトリウム、コルチゾン、酢酸コルチゾン、コルトドキソン、シクロコート、デフラザコート、デフルプレドネート、デスシノロン、デソニド、デソウェン、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、ピバル酸デスオキシコルチコステロン、11-デスオキシコルチゾール、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、ジヒドロキシコルチゾン、ジプロレン(diprolen)、ジプロレン(diprolene)、ジプロゾン、ベタメタゾンのエステル、フロロン、フルセトニド、フルクロロニド、フルコルトロン、フルドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、フルメタロン、フルメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、酢酸フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオラメトロン、フルオロコルチゾン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルロアンドレノロンアセトニド、プロピオン酸フルチカゾン、フブレドニゾロン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハログ、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ケナログ、リデックス、ロコルド、ロコルテン、マキシフロール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、6-メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、メチルプレドニゾン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、ブソルコン、シナラール、テモベート、テトラヒドロコルチゾール、トピコート、トピコートLP、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンヘキサコトニド、トリデシロン、バリゾンおよびウェストコートからなる群より選択される、請求項1から6のいずれかに記載の使用。

#### 【請求項8】

前記障害は、食道の炎症、声門の炎症、喉頭蓋の炎症、扁桃腺の炎症、中咽頭の炎症、好酸球性食道炎、胃食道逆流症(GERD)、非びらん性胃食道逆流症(NERD)、びらん性食道炎、バレット食道、好酸球性胃腸炎、好酸球増加症候群、腐食性(腐蝕性)化学性食道炎、放射線誘発性食道炎、化学療法誘発性食道炎、一過性の薬物誘発性食道炎、持続性の薬物誘発性食道炎、食道のクローン病、および偽膜性食道炎を含む、請求項1か

ら 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

それを必要とする対象において炎症を処置するため、および / または免疫系の活性を低下させるための医薬の製造における、15 - PGDH 阻害剤およびコルチコステロイドの使用。

【請求項 10】

前記炎症および / または免疫系の活性は、アトピー性皮膚炎、乾癬、湿疹性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、刺激性接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、および他のステロイド反応性皮膚疾患、尋常性ざ瘡、脱毛症、円形脱毛症、白斑、湿疹、乾燥性湿疹、毛孔性角化症、扁平苔癬、硬化性苔癬、線状苔癬、慢性単純性苔癬、結節性痒疹、円板状エリテマトーデス、Jessner / Kanof のリンパ球浸潤、皮膚リンパ球腫、壞疽性膿皮症、肛門そう痒症、サルコイドーシス、耳輪結節性軟骨皮膚炎、ケロイド、肥厚性瘢痕、前脛骨粘液水腫、他の浸潤性皮膚疾患、環状肉芽腫、糖尿病性リポイド類壞死症、サルコイドーシス、他の非感染性肉芽腫、強皮症、強皮症を伴わない強皮症 (scleroderma sine scleroderma)、全身性エリテマトーデス、全身性血管炎、白血球破碎性血管炎 (leukocytoelastic vasculitis)、結節性多発動脈炎、チャーグ・ストラウス症候群、およびリウマチ性血管炎に関連している、および / または起因する、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

コルチコステロイド依存性もしくはコルチコイド抵抗性またはコルチコステロイドに対する不応性もしくは不耐性を経験する対象においてグルココルチコイド非感受性を処置するかコルチコステロイド感受性を回復させるかグルココルチコイド感受性を亢進するかグルココルチコイド非感受性を逆転させるための医薬の製造における、コルチコステロイドと組み合わせての 15 - PGDH 阻害剤の使用であって、

前記グルココルチコイド非感受性に関連する状態には、治療が疾患の抑制を達成できないか効果的でないかコルチコステロイドに対して不耐性もしくは依存性である場合の、ステロイドで処置される、ある範囲の免疫 - 炎症性障害 / 疾患およびそれらの組み合わせが含まれる、

使用。

【請求項 12】

グルココルチコイド非感受性を示す対象におけるグルココルチコイド非感受性に関連する疾患または障害または状態の処置のための医薬の製造における 15 - PGDH 阻害剤の使用であって、

前記グルココルチコイド非感受性には、コルチコステロイド依存性もしくはコルチコステロイド抵抗性またはコルチコステロイドに対する不応性もしくは不耐性が含まれる、使用。

【請求項 13】

前記 15 - PGDH 阻害剤の効果には、限定されるものではないが、コルチコステロイド依存性患者におけるステロイドの節約、より良好なコルチコステロイドに対する反応性もしくは耐性、より低い用量のコルチコステロイドの使用によって効能を達成すること、抗原への曝露、感染症、運動もしくは刺激物質に反応して不応性または抵抗性または悪化を呈するリスクがある個体を予防すること、最適な免疫機能を達成すること、漸減もしくは中止できる、より容易なステロイド投与、またはコルチコステロイドの長期投与に対する不耐性を低減すること、日和見感染および骨量減少などのコルチコステロイドに関連する有害事象を発症するリスクの低減、ならびにそれらの組み合わせが含まれる、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

治療がコルチコステロイドに対して無効または不耐性または依存性または非応答性または不応性となる場合の、グルココルチコイドで処置される、ある範囲のコルチコイド抵抗性疾患と免疫 - 炎症性障害およびそれらの組み合わせからなる群より選択される 1 種以上

のグルココルチコイド非感受性に関連する状態を処置するためにコルチコステロイド感受性を回復させるかグルココルチコイド非感受性を逆転させるかグルココルチコイド感受性を亢進するための医薬の製造における、コルチコステロイドと組み合わせての15-PGDH阻害剤の使用であって、グルココルチコイド抵抗性喘息、難治性関節リウマチ、難治性炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺線維症、囊胞性線維症、難治性潰瘍性大腸炎、重症のクローン病を有する子供、コルチコステロイド不応性喘息、コルチコステロイドに不応性の剥離性間質性肺炎、難治性炎症性ミオパチー、難治性重症筋無力症、難治性尋常性天疱瘡、メトトレキサート不応性RA患者、難治性ネフローゼ症候群、難治性多発性硬化症、難治性スプルー様疾患、ステロイド抵抗性サルコイドーシス、尋常性天疱瘡の難治性粘膜病変、難治性シュニツツラー症候群、頭頸部の抵抗性皮膚炎、重症の難治性アトピー性皮膚炎、難治性特発性血小板減少症紫斑病、難治性眼窩筋炎、難治性もしくは再発性のリンパ腫、敗血症もしくは急性呼吸窮迫症候群（ARDS）および関連する副腎不全を有する重症患者、酒さ、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、川崎症候群、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、スティッフマン症候群、コルチコステロイド依存性全身性エリテマトーデス、コルチコステロイド依存性多発性硬化症、症候性コルチコステロイド依存性喘息、原発性シェーグレン症候群、全身性血管炎、多発性筋炎、臓器移植、移植片対宿主病、炎症性疾患、自己免疫疾患、過剰増殖性疾患、ループス、変形性関節症、鼻副鼻腔炎、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫、腱炎、滑液包炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、肝硬変、移植片拒絶、乾癬、皮膚炎、悪性腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、急性副腎不全、リウマチ熱、肉芽腫性疾患、免疫増殖／アポトーシス、視床下部・下垂体・副腎（HPA）系の抑制と調節、高コルチゾール血症、Th1/Th2サイトカインバランスの調節、慢性腎疾患、脊髄損傷、脳浮腫、血小板減少症、リトル症候群、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、鼻ポリープ、敗血症、細菌感染症、ウイルス感染症、リケッチャ感染症、寄生虫感染症、I型糖尿病、肥満症、メタボリックシンドrome、うつ病、統合失調症、気分障害、クッシング症候群、不安、睡眠障害、記憶と学習の増強、グルココルチコイド誘発性緑内障、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、血清病、水疱性ヘルペス状皮膚炎、接触性皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、非化膿性甲状腺炎、交感性眼炎、ぶどう膜炎、局所ステロイドに反応しない眼の炎症状態、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、劇症型もしくは播種性の肺結核（適切な化学療法と同時に使用される場合）、過敏性肺炎、器質化肺炎を伴う特発性閉塞性細気管支炎、特発性好酸球性肺炎、特発性肺線維症、適切な抗PCP抗生物質での処置も受けているHIV（+）個体において生じる低酸素血症に関連するニューモシスチスカリニ肺炎（PCP）、尿毒症を伴わない特発性タイプのネフローゼ症候群またはエリテマトーデスに起因するネフローゼ症候群における利尿もしくはタンパク尿の寛解、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、再発性多発性軟骨炎、神経もしくは心筋への迷入を伴う旋毛虫症、および結核性髄膜炎からなる群より選択される1種以上のグルココルチコイド非感受性に関連する疾患、障害または状態を示す対象への使用。

#### 【請求項15】

グルココルチコイドで処置される、ある範囲の疾患と免疫・炎症性障害からなる群より選択される1種以上の状態の処置においてコルチコステロイド療法の有効性を高めるための医薬の製造における、コルチコステロイドと組み合わせての15-PGDH阻害剤の使用であって、前記疾患及び前記障害が、喘息、難治性関節リウマチ、難治性炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺線維症、囊胞性線維症、難治性潰瘍性大腸炎、重症のクローン病を有する子供、コルチコステロイド不応性喘息、コルチコステロイドに不応性の剥離性間質性肺炎、難治性炎症性ミオパチー、難治性重症筋無力症、難治性尋常性天疱瘡、メトトレキサート不応性RA患者、難治性ネフローゼ症候群、難治性多発性硬化症、難治性スプルー様疾患、ステロイド抵抗性サルコイドーシス、尋常性天疱瘡の難治性粘膜病変、難治性シュニツツラー症候群、頭頸部の抵抗性皮膚炎、重症の難

治性アトピー性皮膚炎、難治性特発性血小板減少症紫斑病、難治性眼窩筋炎、難治性もしくは再発性のリンパ腫、敗血症もしくは急性呼吸窮迫症候群（A R D S）および関連する副腎不全を有する重症患者、酒さ、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、川崎症候群、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパシー、多巣性運動ニューロパシー、スティッフマン症候群、コルチコステロイド依存性全身性エリテマトーデス、コルチコステロイド依存性多発性硬化症、症候性コルチコステロイド依存性喘息、原発性シェーグレン症候群、全身性血管炎、多発性筋炎、臓器移植、移植片対宿主病、炎症性疾患、自己免疫疾患、過剰増殖性疾患、ループス、変形性関節症、鼻副鼻腔炎、結節性多発動脈炎、ウェグナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫、腱炎、滑液包炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、肝硬変、移植片拒絶、乾癬、皮膚炎、悪性腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、急性副腎不全、リウマチ熱、肉芽腫性疾患、免疫増殖／アポトーシス、視床下部・下垂体・副腎（H P A）系の抑制と調節、高コルチゾール血症、T h 1 / T h 2 サイトカインバランスの調節、慢性腎疾患、脊髄損傷、脳浮腫、血小板減少症、リトル症候群、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、鼻ポリープ、敗血症、細菌感染症、ウイルス感染症、リケッチャ感染症、寄生虫感染症、I I型糖尿病、肥満症、メタボリックシンドローム、うつ病、統合失調症、気分障害、クッシング症候群、不安、睡眠障害、記憶と学習の増強、グルココルチコイド誘発性線内障、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、血清病、水疱性ヘルペス状皮膚炎、接触性皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、非化膿性甲状腺炎、交感性眼炎、ぶどう膜炎、局所ステロイドに反応しない眼の炎症状態、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、劇症型もしくは播種性の肺結核（適切な化学療法と同時に使用される場合）、過敏性肺炎、器質化肺炎を伴う特発性閉塞性細気管支炎、特発性好酸球性肺炎、特発性肺線維症、適切な抗P C P 抗生物質での処置も受けているH I V（+）個体において生じる低酸素血症に関連するニューモシスチスカリニ肺炎（P C P）、尿毒症を伴わない特発性タイプのネフローゼ症候群またはエリテマトーデスに起因するネフローゼ症候群における利尿もしくはタンパク尿の寛解、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、再発性多発性軟骨炎、神経もしくは心筋への迷入を伴う旋毛虫症、および結核性髄膜炎からなる群より選択される、使用。

#### 【請求項 1 6】

グルココルチコイドで処置される、ある範囲の疾患と免疫・炎症性障害からなる群より選択される1種以上の状態の処置のための医薬の製造における、コルチコステロイドと組み合わせての15-P G D H 阻害剤の使用であって、前記疾患及び前記障害が、喘息、難治性関節リウマチ、難治性炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺線維症、囊胞性線維症、難治性潰瘍性大腸炎、重症のクローン病を有する子供、コルチコステロイド不応性喘息、コルチコステロイドに不応性の剥離性間質性肺炎、難治性炎症性ミオパチー、難治性重症筋無力症、難治性尋常性天疱瘡、メトトレキサート不応性R A 患者、難治性ネフローゼ症候群、難治性多発性硬化症、難治性スブルー様疾患、ステロイド抵抗性サルコイドーシス、尋常性天疱瘡の難治性粘膜病変、難治性シュニツツラー症候群、頭頸部の抵抗性皮膚炎、重症の難治性アトピー性皮膚炎、難治性特発性血小板減少症紫斑病、難治性眼窩筋炎、難治性もしくは再発性のリンパ腫、敗血症もしくは急性呼吸窮迫症候群（A R D S）および関連する副腎不全を有する重症患者、酒さ、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、川崎症候群、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパシー、多巣性運動ニューロパシー、スティッフマン症候群、コルチコステロイド依存性全身性エリテマトーデス、コルチコステロイド依存性多発性硬化症、症候性コルチコステロイド依存性喘息、原発性シェーグレン症候群、全身性血管炎、多発性筋炎、臓器移植、移植片対宿主病、炎症性疾患、自己免疫疾患、過剰増殖性疾患、ループス、変形性関節症、鼻副鼻腔炎、結節性多発動脈炎、ウェグナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫、腱炎、滑液包炎、自己免疫性慢性活動性肝炎、肝硬変、移植片拒絶、乾癬、皮膚炎、悪性腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、急性副腎不全、リウマチ熱、肉芽腫性疾患、免疫増殖／アポトーシス、視

床下部・下垂体・副腎（HPA）系の抑制と調節、高コルチゾール血症、Th1/Th2サイトカインバランスの調節、慢性腎疾患、脊髄損傷、脳浮腫、血小板減少症、リトル症候群、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、ぶどう膜炎、尋常性天疱瘡、鼻ポリープ、敗血症、細菌感染症、ウイルス感染症、リケッチャ感染症、寄生虫感染症、ⅠⅠ型糖尿病、肥満症、メタボリックシンドrome、うつ病、統合失調症、気分障害、クッシング症候群、不安、睡眠障害、記憶と学習の増強、グルココルチコイド誘発性線内障、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、血清病、水疱性ヘルペス状皮膚炎、接触性皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、非化膿性甲状腺炎、交感性眼炎、ぶどう膜炎、局所ステロイドに反応しない眼の炎症状態、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、劇症型もしくは播種性の肺結核（適切な化学療法と同時に使用される場合）、過敏性肺炎、器質化肺炎を伴う特発性閉塞性細気管支炎、特発性好酸球性肺炎、特発性肺線維症、適切な抗PCP抗生物質での処置も受けているHIV（+）個体において生じる低酸素血症に関連するニューモシスチスカリニ肺炎（PCP）、尿毒症を伴わない特発性タイプのネフローゼ症候群またはエリテマトーデスに起因するネフローゼ症候群における利尿もしくはタンパク尿の寛解、強直性脊椎炎、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、再発性多発性軟骨炎、神経もしくは心筋への迷入を伴う旋毛虫症、および結核性髄膜炎からなる群より選択され、前記15-PGDH阻害剤が、コルチコステロイド処置の用量を低くし、かつコルチコステロイドの副作用の低減する、使用。

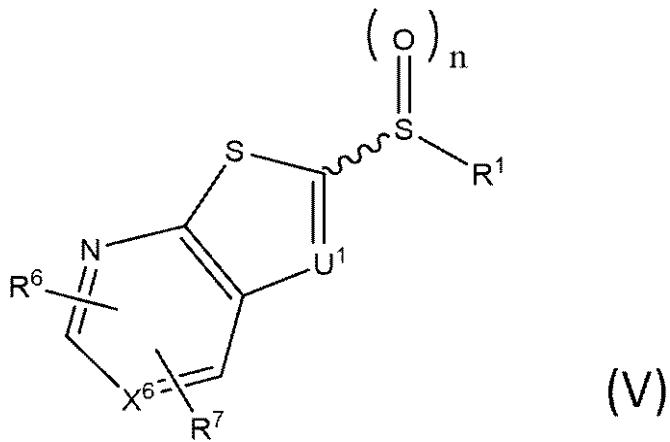
## 【請求項17】

創傷治癒、組織修復および/または組織再生を促進するための医薬の製造における15-PGDH阻害剤およびコルチコステロイドの使用。

## 【請求項18】

前記15-PGDH阻害剤には、以下の式（V）：

## 【化2】



を有する化合物であって、式中、

nは0～2であり、

X<sup>6</sup>は、独立的に、NまたはCR<sup>c</sup>であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>c</sup>は、それぞれ独立的に、水素、置換されているか置換されていないC<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>アリール、ヘテロアリール、5～6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アルカリール、C<sub>6</sub>～C<sub>24</sub>アラルキル、ハロ、-Si(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキニルオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールオキシカルボニル、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキルカルボナト、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル-カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキ

ルアミノ、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキルアミド、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールスルフィニル、C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキルスルホニル、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、ホスフェート、リン酸エステル；アミノ酸が、または生理学的pHで正電荷もしくは負電荷を帯びると予想される他の部分が、組み込まれた基；それらの組み合わせからなる群より選択され、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、ここで環は、置換されているか置換されていないアリール、置換されているか置換されていないヘテロアリール、置換されているか置換されていないシクロアルキル、および置換されているか置換されていないヘテロシクリルであり、

U<sup>1</sup>はN、C-R<sup>2</sup>またはC-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、ここでR<sup>2</sup>は、H、低級アルキル基、O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>OR'（ここでn1=1、2、または3）、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、X（ここでX=H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')<sub>2</sub>、O(CO)R'、COOR'（ここでR'はHまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が連結して環式もしくは多環式の環を形成してもよく、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じであるか異なっており、それぞれ、H、低級アルキル基、O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>OR'（ここでn1=1、2、または3）、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>X（ここでX=H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R')<sub>2</sub>、COOR'（ここでR'はHまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>は存在しなくてもよい、

化合物およびそれらの医薬的に許容される塩が包含される、請求項9～17のいずれかに記載の使用。

#### 【請求項19】

前記コルチコステロイドは、アクロベート、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、アムシノニド、アリストコートA、増強されたジプロピオン酸ベタメタゾン、ベクラメタゾン、ジプロピオン酸ベクロプロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、ベタメタゾン-17-ベンゾエート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム、吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン-17-バレレート、クロロプレドニゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾン、クロコルテロン、コルドラン、コルチコステロン、コルチゾール、酢酸コルチゾール、シピオン酸コルチゾール、リン酸コルチゾールナトリウム、コハク酸コルチゾールナトリウム、コルチゾン、酢酸コルチゾン、コルトドキソン、シクロコート、デフラザコート、デフルプレドネット、デスシノロン、デソニド、デソウェン、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、ピバル酸デスオキシコルチコステロン、11-デスオキシコルチゾール、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、ジヒドロキシコルチゾン、ジプロレン(diprolen)、ジプロレン(diprolene)、ジプロゾン、ベタメタゾンのエステル、フロロン、フルセトニド、フルクロロニド、フルコルトロン、フルドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、フルメタロン、フルメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、酢酸フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオラメトロン、フルオロコルチゾン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルロアンドレノロンアセトニド、プロピオン酸フルチカゾン、フブレドニゾロン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハログ、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ケナログ、リデックス、ロコルド、ロコルテン、マキシフロール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、6-メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、

メチルプレドニゾン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニドン、プレドニゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、プロソルコン、シナラール、テモベート、テトラヒドロコルチゾール、トピコート、トピコートLP、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンヘキサコトニド、トリデシロン、バリゾンおよびウェストコートからなる群より選択される、請求項9～18のいずれかに記載の使用。

【請求項 20】

コルチコステロイドと15-PGDH阻害剤とを含む医薬組成物。