(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2018-507891
(P2018-507891A)
(43)公表日　平成30年3月22日(2018.3.22)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/573	***(2006.01)***	A61K	31/573	4C076
A61P 17/06	***(2006.01)***	A61P	17/06	4C086
A61P 5/44	***(2006.01)***	A61P	5/44	
A61K 9/107	***(2006.01)***	A61K	9/107	
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 57 頁）

(21)出願番号　特願2017-547992 (P2017-547992)
(86)(22)出願日　平成28年3月11日 (2016.3.11)
(85)翻訳文提出日　平成29年11月9日 (2017.11.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/022194
(87)国際公開番号　WO2016/145407
(87)国際公開日　平成28年9月15日 (2016.9.15)
(31)優先権主張番号　14/645,297
(32)優先日　平成27年3月11日 (2015.3.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　516273305
プロミウス　ファーマ，エルエルシー
ＰＲＯＭＩＵＳ　ＰＨＡＲＭＡ，　ＬＬＣ
アメリカ合衆国、ニュージャージー　０８５４０、プリンストン、カレッジ　ロード　イースト　１０７
１０７　Ｃｏｌｌｅｇｅ　Ｒｏａｄ　Ｅａｓｔ，　Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，　ＮＪ　０８５４０，　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100065248
弁理士　野河　信太郎
(74)代理人　100159385
弁理士　甲斐　伸二
(74)代理人　100163407
弁理士　金子　裕輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】コルチコステロイドを含む局所用組成物

(57)【要約】
コルチコステロイドおよび少なくとも1つの浸透増強剤を含み、プロピレングリコールを実質的に含まない局所用組成物。

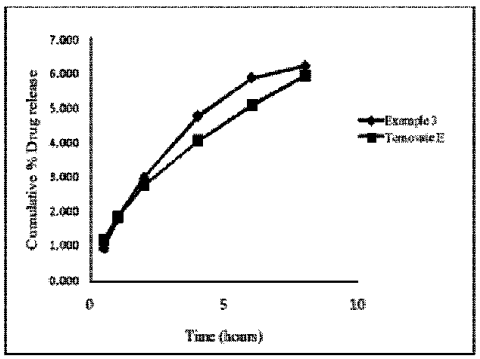


FIGURE 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩の血清濃度の低下率がより低く、テノベート（登録商標）と比較して対象者において同様のまたは改善された治療効果を提供する局所用組成物。
【請求項２】
前記クロベタゾールがクロベタゾールプロピオネートである請求項1に記載の組成物。
【請求項３】
前記処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度がテノベート（登録商標）より有意に低い請求項2に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物が、約150pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供する請求項2に記載の組成物。
【請求項５】
前記組成物が、約130pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供する請求項2に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物が、約100pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供する請求項2に記載の組成物。
【請求項７】
水中油型エマルジョンである請求項1に記載の組成物。
【請求項８】
（a）少なくとも1種の皮膚浸透増強剤、非ポリマー増粘剤および連続水性相を含む分散油相;および（b）1種以上の医薬的に許容される賦形剤を含む請求項1に記載の組成物。
【請求項９】
前記組成物が、テノベート（登録商標）と比較してHPA軸抑制を実質的に含まないことを提供する請求項1に記載の組成物。
【請求項１０】
対象が乾癬を生じている請求項1に記載の組成物。
【請求項１１】
前記乾癬が中等度～数種類のプラーク乾癬である請求項10に記載の組成物。
【請求項１２】
対象者が、体表面積の少なくとも約5％の乾癬病変を有している請求項11に記載の組成物。
【請求項１３】
対象者が、体表面積の約5％～約10％の乾癬病変を有している請求項11に記載の組成物。
【請求項１４】
対象者が、体表面積の約10％を超える乾癬病変を有している請求項11に記載の組成物。
【請求項１５】
前記組成物が、約2週間の期間、1日あたり2回投与される請求項1に記載の組成物。
【請求項１６】
前記組成物が、約4週間の期間、1日あたり2回投与される請求項1に記載の組成物。
【請求項１７】
デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩の血清濃度の低下率がより低く、テノベート（登録商標）クリームと比較して対象者において同様のまたは改善された治療効果を提供し、HPA軸抑制が実質的にない、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む局所用組成物。
【請求項１８】
デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩の血清濃度の低下率が低く、テノベート（登録商

標）クリームと比較して（i）対象者に同様のまたは改善された治療効果、（ii）実質的にないHPA軸抑制を提供し（iii）処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が有意に低いことを提供する、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む局所用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本願は、2015年3月11日に出願された米国特許出願第14/645,297号の優先権を主張し、その開示内容全体がこの参照によりここに組み込まれる。

【０００２】

技術分野

本発明は、コルチコステロイドおよび少なくとも1つの浸透増強剤を含み、プロピレングリコールを実質的に含まない局所用組成物に関する。

【０００３】

背景技術

局所的コルチコステロイドは、乾癬、ステロイド応答性皮膚炎の炎症性および掻痒性徴候の軽減、および関連する疾患または障害の治療のための皮膚科医により最も頻繁に処方される薬物である。コルチコステロイドは、脳下垂体による副腎皮質刺激ホルモンまたは副腎皮質刺激ホルモンの放出、または合成同等物、またはアンギオテンシンIIに応答して、副腎皮質（副腎起源の性ホルモンを除く）によって合成されるステロイド（水素化シクロペントペルヒドロフェナントレン環系を含む脂質）を含む化合物の一種である。薬理学的投与では、コルチコステロイドは、主として、それらの抗炎症および/または免疫抑制効果のために使用される。

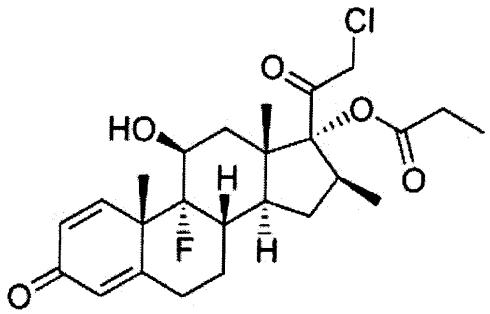
【０００４】

局所用コルチコステロイド、例えば、クロベタゾールプロピオネートは、コルチコステロイド応答性皮膚病の治療では、主としてそれらの抗炎症性、鎮痒性および血管収縮性作用のために有効である。 クロベタゾールプロピオネートは、湿疹および乾癬を含む様々な他の皮膚疾患を治療するために使用される。 それはまた、ツタウルシ/オークに接触することによって引き起こされる接触性皮膚炎に対しても非常に有効である。

【０００５】

クロベタゾールプロピオネートは、化学的に[17-（2'-クロロアセチル）-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-10,13,16-トリメチル-3-オキソ-6,7,8,11,12,14,15,16-オクタヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエートであり、構造式I：

【化１】



式I

で表される。

【０００６】

クロベタゾールプロピオネートは、0.05％の重量濃度のエアロゾルフォーム、クリーム

、軟膏、ゲル、溶液、ローション、スプレーまたはシャンプーの形態で局所適用のための組成物として市販されている。テノベート(TEMOVATE、登録商標）クリームは、1985年12月27日に米国食品医薬品局（FDA）によって承認されたクロベタゾールの市販品であり、現在Fougera Pharmsによって販売されている。TEMOVATE（登録商標）クリームは、プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、セトステアリルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸PEG100、白蝋、クロロクレゾール、クエン酸ナトリウム、クエン酸一水和物および精製水のクリームベースに、クロベタゾールプロピオネート0.5mg/gを含む。TEMOVATE(登録商標)Eは、セトステアリルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、セテス-20、ジメチコン350、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、イミド尿素および精製水のクリームベース中にクロベタゾールプロピオネート（0.05％（ｗ / ｗ））を含有する米国食品医薬品局（FDA）により承認された他の製品である。

【０００７】

米国特許第5,972,920号は、約50/50の容量比の2つの成分の組み合わせから形成された担体化合物により特徴付けられる製剤に関連しており、第1の担体成分は、エチルアルコールおよびイソプロピルアルコールから本質的になる群から選択され、 第2の担体成分は、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、イソノナン酸オクチルおよびステアリン酸イソセチルから本質的になる群から選択される。製剤はまた、アニオン性界面活性剤を含む。

【０００８】

PCT出願WO2006/115987号は、有効量のクロベタゾールプロピオネートを含有する医薬組成物を乾癬の皮膚に噴霧することによる乾癬の治療方法であって、少なくとも4週間の毎日の治療に用いる方法に関する。 好ましい組成物は、アルコール、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル硫酸ナトリウムのようなアニオン性界面活性剤、および必要に応じ抗菌化合物、例えばウンデシレン酸などの抗真菌化合物を含有する0.05％のクロベタゾールプロピオネートのスプレー製剤である。

【０００９】

米国特許第6,419,913号および第6,284,234号は、ミセル組成物を含む活性物質の局所送達システムに関する。

【００１０】

米国公開第2006/0099173号は、局所適用のための医薬組成物の製造方法であって、水と少なくとも1種の活性成分とを含むエマルジョンである組成物に関する。

【００１１】

米国公開第2007/0142343号は、コルチコステロイド、浸透増強剤、溶剤および乳化剤を含む組成物に関する。この組成物のビヒクルは、アジピン酸ジイソプロピル、ジメチルイソソルビド、プロピレングリコール、1,2,6-ヘキサントリオールおよびベンジルアルコールを含む、少なくとも2つの浸透増強剤を利用する。

【００１２】

米国公開第2009/0104131号は、少なくとも1つのグリコールおよび少なくとも1つのさらなる浸透促進剤(pro-penetrating)を含む浸透促進システムを含有する水中油型（O/W）エマルジョンの形態の局所的に適用可能な組成物であって、適切な乳化系、およびステロイド系抗炎症剤ファミリーの少なくとも1種の活性剤を含む組成物に関する。浸透促進剤として、プロピレングリコールが開示されている。

【００１３】

米国特許第6,579,512号は、クロベタゾールプロピオネート、エタノール、噴射剤およびミリスチン酸イソプロピルを含む局所噴霧組成物に関する。

【００１４】

米国特許第7,700,081号および第7,316,810号は、頭皮の病気を洗浄および治療するために使用されるクロベタゾールプロピオネート（0.05重量％）シャンプー組成物に関する。

【００１５】

皮膚科学的コルチコステロイド、特にクロベタゾールプロピオネート局所製剤は、特に、刺激を引き起こさない賦形剤に関して、放出効率、安定性および忍容性などの複数の問題に直面する。さらに、コルチコステロイドは、皮膚を通して吸収され、例えば視床下部下垂体副腎（HPA）軸抑制などの全身性の副作用を引き起こす可能性がある。 従って、望ましくない副作用を避けるために、コルチコステロイドは可能な限り低い濃度で使用される。しかしながら、低濃度のコルチコステロイドを含有する局所用製剤は、十分な治療効果を保証することができない。

【００１６】

米国公開第2010/0249060号は、プロピレングリコールおよびヒドロキシステアリン酸マクロゴールグリセロール(macrogol-glycerol hydroxysterate)に基づく水性ビヒクル中の低用量のクロベタゾールプロピオネート組成物に関する。

【００１７】

上記の参考文献のいくつかは、クロベタゾール含有組成物を開示しているが、それらの大部分は脂っこいので、皮膚の広い領域に塗布するのが不快である。さらに、プロピレングリコールを含有するいくつかの従来のクリームおよび軟膏ベースは、特に有効性のためにしばしば必要とされる長時間の暴露にわたって皮膚を刺激する。ローションの流動性は、しばしば、それらの物理的適用を所望の領域にわたって制御することを困難にする。さらに、エタノールまたはプロピレングリコールを含む製剤は、感作のリスクを高めるのに関連し、刺激を誘発する傾向があり、そのような製剤は患者のコンプライアンスを促進しない。 現在使用可能なクロベタゾールを含む局所用組成物は、TEMOVATE（登録商標）クリームおよびTEMOVATE（登録商標）Eクリームラベルに記載されるように、内分泌系に有害作用を与えるようである(視床下部-下垂体-副腎軸抑制)。

【００１８】

従って、有効濃度が減少しているが、従来の局所的なクロベタゾールプロピオネート組成物で得られる効果に匹敵する効果がある有効な局所クロベタゾール組成物を長い間開発する必要性を感じられている。さらに、皮膚刺激を引き起こすことなく改善された吸収を有するクロベタゾールプロピオネート組成物を有することが望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１９】

発明の要旨

したがって、本発明は、少なくとも1つのコルチコステロイドおよび少なくとも1つの浸透増強剤を含む局所医薬組成物を提供する。本発明の組成物は、実質的にプロピレングリコールを含まない。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本発明は、低用量のクロベタゾール;少なくとも1つの浸透増強剤および非ポリマー増粘剤を含む油相;水相;および任意に少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む局所医薬組成物であり、組成物は、プロピレングリコールを実質的に含まず、実質的にポリマーを含まず、局所用組成物は、内分泌系に重大な有害作用を示さない局所医薬組成物を提供する

【００２１】

いくつかの実施形態では、本発明は、低用量のクロベタゾールを含む局所用組成物を提供し、組成物は、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果および減少した有害作用を示す。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者の罹患した皮膚領域に低用量クロベタゾールを含む局所用組成物を投与することを含む、対象者における乾癬の治療方法を提供し、治療は、TEMOVATE（登録商標）と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供し、実質的に有害作用がない。

【００２３】

いくつかの実施形態では、本発明は、低用量のクロベタゾールを含む局所用組成物を提供し、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度の低下率を低くし、TEMOVATE（登録商標）と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、本発明は、低用量クロベタゾールを含む局所用組成物を投与することを含む、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、この処置は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度の低下率を低くし、TEMOVATE（登録商標）と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００２５】

図面の説明

【図１】図1は、本発明の組成物および市販の製品の薬物放出を示す。

【００２６】

【図２】図2は、本発明の組成物および市販の製品の薬物放出を示す。

【００２７】

【図３】図3は、未処理の対照、本発明の組成物、および市販の製品についての発赤の阻害率を示す。

【００２８】

【図４】図4は、未処理の対照、本発明の組成物、および市販の製品についての皮膚発赤のAUCを示す。

【００２９】

【図５】図5は、有効性分析を示す：Investigator's Global Assessment（IGA）-実施例5対TEMOVATE（登録商標）クリーム。

【００３０】

【図６】図6は、ACTH刺激試験結果（血清コルチゾールレベルをμg/dLで示す）を示す。

【００３１】

【図７】図7は、HPA軸抑制（ACTH刺激試験）の結果を示す。

【００３２】

【図８】図8は、クロベタゾールプロピオネートの平均血漿濃度を示す：実施例5対TEMOVATE（登録商標）クリーム。

【発明を実施するための形態】

【００３３】

発明の詳細な説明

本発明の1つ以上の実施形態の詳細は、本明細書に記載されている。本明細書および他の実施形態に記載された実施形態に対する変更は、この明細書で提供される情報の研究の後、当業者に明らかであろう。本明細書で提供される情報、特に記載された例示的な実施形態の具体的な詳細は、主として、理解の明瞭さのために提供され、そこから不必要な限定が理解されるべきでない。矛盾が生じた場合、定義を含むこの明細書の使用が支配する。

【００３４】

定義：本明細書で使用される用語は、以下の意味を有する:

【００３５】

本明細書中で使用されるクロベタゾールは、特に断らない限り、クロベタゾールプロピオネート、クロベタゾール塩基形態、そのエステル形態、その異性体形態、実質的に純粋な形態でのクロベタゾールの個々のエナンチオマー（右旋性および左旋性エナンチオマー）、それらの医薬的に許容される塩、クロベタゾールエナンチオマーの混合物（任意の比で）およびそれらの医薬的に許容される塩、およびクロベタゾールの活性代謝物およびそれらの医薬的に許容される塩を含み、クロベタゾールの医薬的に許容され、薬理学的に活性な誘導体を包含する。本発明の組成物に使用されるクロベタゾールの固体状形態は重要ではない。例えば、クロベタゾールプロピオネートは、非晶質または結晶質であり得る。

この出版の研究で当業者に認識されるように、クロベタゾールはコルチコステロイドである。いくつかの実施形態では、本明細書における「活性な」、「活性剤」または「化合物」という用語は、クロベタゾールを含むコルチコステロイドまたはそれらの医薬的に許容される形態を指す。

【００３６】

用語「低用量クロベタゾール」は、クロベタゾールが約0.005％～約0.045％（w/w）の量で存在することを意味する。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.005％～約0.045％（w/w）で提供される。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.005％、0.01％、0.015％、0.02％、または0.025％～約0.03％、0.035％または0.04％（w/w）の用量で提供される。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.005％、0.01％、0.015％、0.02％、または0.025％～約0.03％、0.035％または0.04％（w/w）0.045％（w/w）の用量で提供される。

【００３７】

本明細書で使用される「実質的に含まない」という用語は、言及された特定の物質が全組成物の10重量％以下の量で、または全組成物の約9重量％以下の量で、または全組成物の約8重量％以下の量で、または全組成物の約7重量％以下の量で、または全組成物の約6重量％以下の量で、または全組成物の約5重量％以下の量で、または全組成物の約4重量％以下の量で、または全組成物の約3重量％以下の量で、または全組成物の約2重量％の量で、または全組成物の約1重量％以下の量で、または組成物全体の約0重量％または特定物質を完全に含まない量、すなわち0％であることを示す。

【００３８】

本明細書で使用する用語「医薬的に許容される」は、不活性の賦形剤が、妥当な恩恵/リスクの比に見合う、過度の毒性、不適合性、不安定性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織との接触で使用するのに適していることを意味する。

【００３９】

本明細書で使用される「有害作用が実質的にない」という用語は、全患者集団の少なくとも約90％がクロベタゾール系組成物から生じる悪影響を有さず、または全患者集団の約80％が悪影響を有さず、または全患者集団の少なくとも約70％が悪影響を有さず、または全患者集団の少なくとも約60％が悪影響を有さないことを意味する。例えば、全患者集団の約90％がHPA軸抑制を有していないか、または全患者集団の約80％がHPA軸抑制を有していないか、または全患者集団の少なくとも約70％がHPA軸抑制を有していないか、全患者集団の少なくとも60％はHPA軸抑制を有していない。いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「HPA軸抑制を実質的に含まない」とは、全患者集団の少なくとも約90％がHPA軸抑制を有していないか、または全患者集団の約80％がHPA軸抑制を有していないか、または全患者集団の約70％がHPA軸抑制を有していないか、または全患者集団の少なくとも約60％がHPA軸抑制を有していないことを意味する。別の悪影響は、DHEASの血清濃度の低下であり、DHEASの血清濃度の減少率が約18％未満であるか、またはDHEASの血清濃度の減少率が約15％未満であり、DHEASの血清濃度の低下率が約12％未満である。

【００４０】

本明細書で使用される「有害作用」という用語は、クロベタゾールなどの高中強力局所ステロイドの悪影響を意味し、その悪影響は内分泌系に重大な影響を及ぼす。本出願で定義される悪影響は、視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の可逆的抑制および/またはデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）および/またはデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清レベルの低下を包含する。

【００４１】

「臨床的に有意な」とは、有害な生理学的効果を生じる変化を意味する。

【００４２】

本明細書で使用される用語「クロベタゾールの最も高い承認された局所用量」は、1つ以上の皮膚障害の治療のための米国食品医薬品局（US FDA）によるクロベタゾールプロピオネートの最高承認局所用量を指し、US FDAによるクロベタゾールプロピオネートの最高

承認局所用量は、0.05% (w/w)であり、すなわち、TEMOVATE（登録商標）またはTEMOVATE（登録商標）Eである。「TEMOVATE（登録商標）」という用語は、「最も高い承認された局所用量のクロベタゾールプロピオネート、すなわちクリームまたはゲルまたは軟膏または溶液形態;またはその薬学上均等物またはその治療上均等物またはApproved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (34thedition)によるUS FDAに評価されたABとして指定される後に承認された医薬品、またはそのような製品と生物学的同等性を確保していることによる略式新薬申請（ANDA）の提出を介してUS FDAによるマーケティング承認を受けた医薬品中での0.05％（w/w）」を示すために区別なく使用される。例えば、TEMOVATE（登録商標）クリームは、プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、セトステアリルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸PEG100、白蝋、クロロクレゾール、クエン酸ナトリウム、クエン酸一水和物および精製水のクリームベース中に、クロベタゾールプロピオネート0.5mg/gを含む。TEMOVATE（登録商標）軟膏は、プロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタンおよび白色ワセリンのベース中に、0.5mg/gのクロベタゾールプロピオネートを含む。TEMOVATE（登録商標）ゲルの治療上の等価物/医薬品等価物またはTEMOVATE（登録商標）ゲルまたはTEMOVATE（登録商標）溶液のような他の組成物の賦形剤の詳細は、US FDAまたは他の公的文献から見出すことができる。いくつかの実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、そのUS FDA治療上または医薬品等価物を含む。いくつかの実施形態では、TEMOVATE（登録商標）クリームは、そのUS FDA治療または医薬品等価物を含む。 TEMOVATE（登録商標）は、Great Britain Clarges house, 6-12 Clarges Street London England W1Y8DHのGlaxo Group Limited Corporationにより最初に登録された商標である。この商標の最後の所有者は、New York 60 Baylis Road Melville New York 11747のFougera Pharmaceuticals, inc Corporationである。

【００４３】

本明細書で使用される「クロベタゾールの血漿濃度」という用語は、特定の塩形態が示されない限り、クロベタゾール塩基またはその医薬的に許容される塩または分解物の血漿濃度を示し;いくつかの実施形態では、「クロベタゾールの血漿濃度」は、クロベタゾールプロピオネートまたはクロベタゾール塩基の血漿濃度を示す。

【００４４】

本明細書で使用される「治療後」という用語は、約2週間または15日間の局所治療経過後の期間を指す。

【００４５】

「血清レベルのコルチゾールを18μg/dL以下に減少させるのに不十分なクロベタゾール血漿レベル」という用語は、本明細書では、本発明の局所用組成物で治療された対象者へのHPA軸抑制を提示しないクロベタゾールの血漿濃度を示すために使用され、このような血漿濃度は、約1000pg/ml～約10pg/mlまたは定量限界以下（≦10pg/ml）から選択し得る。

【００４６】

「約」、「まで」、「一般的に」、「実質的に」などの用語は、絶対的でないように用語または値を変更するものとして解釈されるべきである。そのような用語は、状況およびそれらの用語が当業者に理解されるように、それらが変更する用語により定義される。これには、最低でも、所与の実験、技法、または値を測定するために使用される計器についての、予想される実験誤差、技術誤差および機器誤差の程度が含まれる。

【００４７】

他に示されない限り、明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件などの特性などを表すすべての数字は、すべての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。 したがって、反対に示されない限り、本明細書および特許請求の範囲に示される数値パラメータは、本発明によって得ることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。

【００４８】

本明細書で使用される場合、範囲は、「約」1つの特定の値からおよび/または「約」別

の特定の値までとして表すことができる。本明細書に開示されている多くの値が存在し、各値は、値そのものに加えて特定の値の「約」としてもまた本明細書に開示されることも理解される。 例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」も開示される。2つの特定の単位間の各単位もまた開示されることも理解される。 例えば、10および15が開示されている場合、11,12,13,および14もまた開示される。

【００４９】

本発明は、本明細書に記載される本発明の成分ならびに他の成分または要素を含むか、または本質的にそれらからなり得る。本明細書で使用される場合、「含む（comprising）」は、列挙された要素、または構造または機能における同等物、および列挙されていない任意の他の要素(単数)または要素(複数)を意味する。「有する（having）」、「含む（including）」、および「含む（comprised of）」という用語も、文脈が他に示唆しない限り、オープンエンドと解釈されるべきである。「本質的にからなる（consisting essentially of）」とは、本発明が請求の範囲に記載されたものに加えて成分を含み得ることを意味するが、付加的な成分が本発明の基本的かつ新規な特徴を実質的に変えない場合のみである。

【００５０】

本明細書中で使用される場合、「任意の」または「任意」には、後に記載される事象または状況が、起こるか起こらないか、存在するか存在しないか、を意味し、前記記載は、前記事象または状況が起こるかまたは存在する場合および、起こらないかまたは存在しない場合を含む。

【００５１】

本明細書で使用する「改善された有効性」または「有効性の改善」または「治療効力の改善」という用語は、本発明に記載される全身性有害作用の軽減を伴う局所活性の治療上有益な効果を指す。

【００５２】

本明細書で使用される「治療効力」という用語は、予定された治療期間において「非常に重症または重度の」または「中程度の状態の」病変の対象者を「軽度の」または「最小またはほぼクリア」または「クリアな」病変の患者に変換することを意味し、この臨床判定はコルチコステロイドのためのInvestigator Global Assessment（IGA）採点方法または血管収縮アッセイ（VCA）方法（皮膚ブランチングアッセイ）または皮膚におけるコルチコステロイド活性にアクセスするためのある適切な方法を用いる。いくつかの実施形態では、対象者という用語は、乾癬などの皮膚疾患に罹患している患者を指す。 いくつかの実施形態では、「対象者」という用語は、少なくとも約5％の体表面積の乾癬または少なくとも約10％の体表面積の乾癬を伴う患者、または約10％を超える乾癬を伴う患者を指す。

【００５３】

本明細書で使用される「増強されたフラックス」という用語は、全身暴露がより少ない真皮までの対象者の皮膚層における活性成分の皮膚浸透の増加を意味する。 すなわち、増強されたフラックスは、疾患状態を効果的に治療するために活性成分のより低い用量を利用することを可能にする。

【００５４】

本明細書で使用される「浸透増強剤」という用語は、皮膚または粘膜の不透過性を一時的に低下させるなどして、皮膚または粘膜を通るコルチコステロイドの浸透速度を高める化合物を意味する。

【００５５】

一般に、浸透増強剤は、皮膚または膜の不透過性を一時的に低下させるなどして、皮膚または粘膜を通るステロイドの浸透速度を高めるために使用される成分である。浸透増強剤は、「促進剤」および「吸収促進剤」としても知られている。

【００５６】

適切な浸透増強剤の例には、次のものに限定されないが、ポリオール、グリコール(プ

ロピレングリコールを除く)、エーテル、グリコールエーテル、エステル、スルホキシド、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、精油、テルペン、テルペノイド、PEG化脂肪酸、PEG化脂肪酸エステル、PEG化脂肪アルコールおよびそれらの混合物、(ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコールおよびブタンジオールを含む);ジメチルスルホキシドおよびデシルメチルスルホキシドを含むスルホキシド;ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよびジエチレングリコールモノメチルエーテルを含むエーテル;ラウリン酸、オレイン酸、および吉草酸を含む脂肪酸;ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、およびオレイン酸エチルを含む脂肪酸エステル;尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、2-ピロリドン、エタノールアミン、メチル-2-ピロリドン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンを含む窒素化合物;テルペン;テルペノイド;アルカノン;サリチル酸、クエン酸、およびコハク酸を含む有機酸;および前述の物質の1つ以上を含む組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物に使用される浸透増強剤は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルである。いくつかの実施形態では、浸透増強剤はポリプロピレングリコールではない。浸透増強剤は、溶剤として交換可能に使用し得る。

【００５７】

本明細書で使用される「局在化領域」という用語は、治療される状態の症状が認められる位置のような、対象者の体表面上の個々の位置を指す。 本明細書で使用される場合、用語「対象者」は、ヒト対象および動物対象の両方を含む。したがって、獣医学的治療用途、ならびにヒト対象に関連する用途が、本発明に従って提供される。

【００５８】

本明細書で使用される「治療」または「治療する」という用語は、状態を治癒または実質的に治癒すること、ならびに状態の少なくとも1つの症状を改善することに関し、予防的処置および治療的処置を含む。当業者によって認識されるように、状態の臨床症状発現の前に与えられる治療は、予防的である（すなわち、状態を発症することから対象者を保護する）。状態の発現後に治療が施される場合、治療は治療的である（すなわち、既存の状態および/または状態に関連する副作用を減少、改善、制御または維持することを意図する）。これらの用語は、症状を実質的に治癒、改善、安定化、または実質的に予防することを意図する対象者の医学的管理に関し、これらの用語は、ハプニングからものを除外（preclude）、回避（avert）、除去（obviate）、防止（forestall）、停止または妨害するための予防的処置を限定されないで含むか、またはハプニングでのつらいものを、特に事前作用によって減らすことを意図する対象者の医薬管理に関する。このように、治療または治療するという用語には、限定されないが：関心のある状態の進行を阻害する;関心のある状態の進行を阻止または防止する;関心のある状態のつらさを減少させる;関心のある状態に関連する症状を改善または緩和する;関心のある状態または関心のある状態に関連する1つ以上の症状を退行させること;関心のある状態または関心のある状態の進展を予防する、ことを含む。

【００５９】

本発明は、コルチコステロイドを含む局所用組成物を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1つのコルチコステロイドおよび少なくとも1つの浸透増強剤を含む局所医薬組成物を提供する。 本発明の組成物は、実質的にプロピレングリコールを含まない。 いくつかの実施形態では、その組成物は、全組成物の10,9,8,7,6,5,4,3,2または1重量％以下で含む。

【００６０】

したがって、いくつかの実施形態では、組成物は、全組成物中に1重量％未満のポリプロピレングリコールが存在する場合、ポリプロピレングリコールを実質的に含まない。他の実施形態では、組成物は、全組成物中に2,3,4,5,6,7,8,9または10重量％未満のポリプロピレングリコールが存在する場合、ポリプロピレングリコールを実質的に含まない。 他の実施形態では、組成物は、ポリプロピレングリコールを実質的に含まず、全組成物中に約0重量％未満のポリプロピレンが存在する。

【００６１】
いくつかの実施形態では、本発明は、クロベタゾールプロピオネートの治療的有効量、少なくとも1つの浸透増強剤および少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む局所医薬組成物であって、実質的にプロピレングリコールを含まない形態では、本発明は、体表面の局部領域を通って真皮層に到達させるクロベタゾールプロピオネートの増強されたフラックスを提供する方法であって、有効量の局所医薬組成物を個体に投与することを含み、(a)低投与量のクロベタゾールプロピオネート、（b）少なくとも1つの浸透増強剤および非ポリマー増粘剤を含む油相、（c）水相、および（d）任意に、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含み;その組成物は実質的にプロピレングリコールを含まず、ポリマーを実質的に含まない。
【００６２】
いくつかの実施形態では、本出願の組成物は、市販されているクロベタゾールプロピオネート0.05％（w/w）クリーム組成物（TEMOVATE E（登録商標）クリーム）に匹敵するかまたは増強された有効性を提供し、明細書に記載されおよび当業者に知られているような内分泌系に重大な有害作用を示さない。
【００６３】
局所的コルチコステロイドは、ヒト内分泌系に有害作用を与える。高強力なコルチコステロイドは、この効果が可逆的である視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の抑制のような全身性副作用の高い発生率を示す。局所的コルチコステロイドは体系的に吸収され、HPA軸の抑制を示す。 HPA軸抑制は、局所的コルチコステロイド療法では重大な安全問題である。 HPA軸の抑制は、一般的に、治療スケジュール中の対象者の血液中のコルチゾールのレベルおよびデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）およびデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEAS）のレベルのような特定のパラメータによって評価される。コルチゾールレベルは、ACTH（コシントロピン）刺激試験によって決定される。 ACTH刺激試験は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）に副腎がどのように反応するかを測定する。 ACTHは、副腎を刺激してコルチゾールと呼ばれるホルモンを放出する下垂体腺で産生されるホルモンである。 ACTHの人工の形態はコシントロピンと呼ばれる。正常コルチゾールのレベルは正常対象者において18mcg/dL未満であり、コルチゾールレベルは、対象者へのACTH注射後デシリットルあたり18～20マイクログラム（mcg/dL）より高くなり、同様にDHEA/DHEASのレベルもまた、局所的なコルチコステロイドによる治療を受けている対象者では変化し、一般にDHEAの標準参照範囲は男性では280-640μg/dL、女性では65-380μg/dLである。
【００６４】
クロベタゾールプロピオネートは、非常に強力な局所コルチコステロイドであり、内分泌系に影響を与えることが知られており、1日2gという低用量でHPA軸を抑制する。前述の治療法の欠点は、HPA軸抑制のための定期的評価の必要性およびHPA軸抑制による投薬および投与スケジュールの変更を含むことである。
【００６５】
明らかに、本発明の局所用組成物は、顔、頭皮、鼠径部、腋窩および他の間擦部位を除いて、少なくとも20％~50％の罹患した体表面積を有する対象者では、15日間（2週間）毎日2回適用される場合、内分泌系に有意な有害作用を示さない。
【００６６】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、治療有効量のクロベタゾール; 少なくとも1つの皮膚浸透増強剤を含む油相; 水相および任意に1つの医薬的に許容される賦形剤を含む。
【００６７】
いくつかの実施形態では、本発明は、
（a）低用量のクロベタゾールプロピオネート、
（b）少なくとも1つの浸透増強剤および非ポリマー増粘剤を含む油相、
（c）水相; および

（ｄ）任意に、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤;
を含む局所用組成物;その組成物は実質的にプロピレングリコールを含まず、ポリマーを実質的に含まない、の有効量を個体に投与することにより、乾癬の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法を提供する。

【００６８】

いくつかの実施形態では、組成物中に存在するクロベタゾールは、組成物の全重量の約0.005％～約0.1％の量である。いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の約0.005％～約0.05％の量で、または組成物の全重量の約0.025％までの量で存在する。

【００６９】

本発明のいくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の全重量の約0.005,0.006,0.007,0.008,0.009,0.010,0.011,0.012,0.013,0.014,0.015,0.016,0.017,0.018,0.019,0.020,0.021,0.022,0.023,0.024,0.025,0.026,0.027,0.028,0.029,0.030,0.031,0.032,0.033,0.034,0.035,0.036,0.037,0.038,0.039,0.040,0.041,0.042,0.043,0.044,または0.045％までの量で存在する。いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の全重量の0.050％未満の量で存在する。 いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の全重量の約0.010～約0.040％の量で存在する。 いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の全重量の約0.015～約0.035％の量で存在する。 いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートは、組成物の全重量の約0.020～約0.030％の量で存在する。

【００７０】

他の実施形態では、本発明の組成物は、組成物の重量の約1％～約30.0％の量で、または組成物の重量の約0.01％～約10.0％ 組成物の量で少なくとも1つの浸透増強剤を含む。本発明のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの浸透増強剤は、組成物の重量の約0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5,または10％までの量で提供される。

【００７１】

別の実施形態では、本発明は、組成物の全重量の約0.005％～約0.1％から選択される量の低用量のクロベタゾールプロピオネート; 組成物の全重量の約0.01％～約15.0％の量の少なくとも1つの浸透増強剤を含む油相、および非ポリマー増粘剤、水相、および任意に少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む局所用医薬組成物を提供し、 その組成物は実質的にプロピレングリコールを含まず、ポリマーを実質的に含まない。

【００７２】

さらに別の実施形態では、本発明は、乾癬/乾癬性プラークなどの皮膚疾患または障害の予防、緩和または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、プラーク乾癬、紅皮性乾癬、頭皮（thescalp）乾癬、および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和ために、（ａ）組成物の全重量の約0.025％の量でのクロベタゾールプロピオネート、（ｂ）少なくとも1つの浸透増強剤および非ポリマー増粘剤を含む油相、（ｃ）水相、および（ｄ）少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む有効量の局所用組成物を個体に投与することによる、方法を提供し、組成物は実質的にプロピレングリコールを含まず、組成物は市販のクロベタゾールプロピオネート0.05％（ｗ / ｗ）クリーム組成物（TEMOVATE（登録商標）クリーム）と比較して同様のまたは改善された有効性を有する。いくつかの実施形態では、局所用組成物は、4週間の期間、1日2回投与されるか、または局所用組成物は、少なくとも2週間の期間、1日2回投与される。

【００７３】

別の実施形態では、本発明で使用される浸透増強剤は、ポリオール、グリコール（プロピレングリコールを除く）、エーテル、グリコールエーテル、エステル、スルホキシド、

脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、エッセンシャルオイル、テルペン、テルペノイド、PEG化脂肪酸、PEG化脂肪酸エステル、PEG化脂肪アルコール、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【００７４】

本発明の他の実施形態では、浸透増強剤はジエチレングリコールモノエチルエーテルである。

【００７５】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、合成、半合成、または天然に得られる活性剤を含む乾癬および関連する病的状態の管理に有用な1つ以上の追加の活性剤を含む。

【００７６】

本発明の組成物は、医薬的有効量の組成物を、それを必要とする対象者に投与することによって、皮膚疾患および障害の予防、改善または治療に使用し得る。本発明の組成物はまた、光線療法のような他の療法と組み合わせても有用である。

【００７７】

他の実施形態では、本発明は、

（i）増粘剤、乳化剤、続いて防腐剤および皮膚軟化剤を溶融および攪拌することによって油相を調製し;

（ii）水を加熱して水相を調製し、

（iii）一定のホモジネーション下で、段階（i）の油相を段階（ii）の水相にまたはその逆に添加することによってエマルジョンを調製し、

（iv）溶剤中にクロベタゾールの予め混合された溶液を溶解し、続いて抗酸化剤を添加し、ホモジナイズしてクロベタゾール溶液を得、そして

（v）工程（iv）で得られたクロベタゾール溶液を工程（iii）で調製したエマルジョンに添加し、次いでホモジネーションおよび冷却してクリーム組成物を得る

ことを含む局所医薬組成物の調製方法を提供する。

【００７８】

さらに別の実施形態では、本発明は、

（i）ステアリルアルコール、セチルアルコール、前は白蝋だったが;グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレートおよび皮膚軟化剤、続いてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、および鉱油の残りの部分を溶融し攪拌することによって油相を調製し、

（ii）加熱水にソルビトール溶液を加えて水相を調製し、

（iii）ホモジナイゼーションの下で、工程（i）の油相を水相（ii）に添加することによって、またはその逆に添加することによってエマルジョンを調製し、

クロベタゾールプロピオネートの予め混合された溶液をジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解させ、続いてBHTを添加し、ホモジナイズしてクロベタゾールプロピオネート溶液を得、そして

（iv）工程（iv）で得られたステロイド溶液を工程（iii）で調製したエマルジョンに添加し、その後ホモジネーションしてクリーム組成物を得る

ことを含む局所医薬組成物の調製方法を提供する。

【００７９】

さらなる実施形態では、1つ以上の他のコルチコステロイドを使用する本発明の組成物は、上記と同様のプロセスを用いて調製し得る。

【００８０】

本発明の局所医薬組成物は、乾癬/乾癬性プラークなどの皮膚疾患または障害の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応、 アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、プラーク乾癬、乾癬性紅皮症、頭皮の乾癬、および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の軽減に有用である。

【００８１】

本発明のいくつかの実施形態では、驚くべきことに、少なくとも1つの浸透増強剤を含む油相、および水相を含む本発明の局所用組成物が、体表面の局所化された領域を介して

真皮層に到達するクロベタゾールの増強されたフラックスを提供し;これは、同様のまたは改善された有効性を提供する一方で、市販の剤形であるTEMOVATE（登録商標）クリーム（0.05％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含有する）よりも低い濃度、即ち約50%のクロベタゾールの低濃度の使用を有利に可能にし、内分泌系、すなわちHPA軸抑制に有意な効果を与えないことを見い出した。

【００８２】

本発明のなおさらなる実施形態では、3％の浸透増強剤を含有する本発明の医薬組成物は、TEMOVATE（登録商標）クリーム（0.05％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む）と比較して、同様のまたは改善された効果を示すことを見い出している。 本発明のさらなる態様では、10％の浸透増強剤を含有する本発明の医薬組成物がある。

【００８３】

さらに、プロピレングリコールを含まない本発明の局所用医薬組成物は、非刺激性、非毒性、および忍容性が高く、望ましくない特性がなく、それによって高い程度の患者のコンプライアンス性を示すことが観察される。

【００８４】

他の実施形態では、本用途本発明の組成物は、物理的および化学的に安定である。

【００８５】

他の実施形態では、本発明の局所医薬組成物は、ステロイド応答性皮膚炎の炎症性および掻痒性徴候の軽減に有用であり、さらに、皮膚への適用部位に保湿および/または鎮静効果を提供し得る。 この適用の組成物は、乾癬性プラークにおける皮膚のビルドアップに伴う乾燥を減少させる。

【００８６】

他の実施形態では、この適用の組成物は、乾癬病変または皮膚病に直接適用することができ、炎症を軽減し、蓄積鱗屑を除去し、皮膚代謝回転を低下させ、および/または疾患皮膚プラークを清浄にし得る。

【００８７】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、単独でまたは他のものと組み合わせて、任意の局所性コルチコステロイドを利用し得る。局所性コルチコステロイドの好適な例は、限定されず、クロベタゾールプロピオネート、アクロメタゾンジプロピオネート、アムシノニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、ベクロメタソンベンゾエート、ベタメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾンナトリウムホスフェート、ベタメタゾンバレート、ブデソニド、クロコトロンピバレート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾンニコチネート、デキサメタゾンプロピオネート、デキサメタゾンナトリウムホスフェート、デキサメタゾンバレート、ジフルオラゾンジアセテート、ジフルコルトロンバレート、フランデルノリド、フルメタゾンピバリレート、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチルエステル、フルチカゾンプロピオネート、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネート、ハロメタゾンモノヒドレート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンナトリウムホスフェート、ヒドロコルチゾンナトリウムスクシネート、ヒドロコルチゾン-17-ブチラート-21-プロピオネート、ヒドロコルチゾンアセトネート、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒアルキルチゾンバレエート、ヒドロコルチゾンブチレート、ヒドロコルチゾンプロビテート、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、メチルプレドニゾロンアセポネート、モメタゾンフロエート、プレドニゾロン、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾロンアセテート、プレドニゾロン-17-バレレート-21-アセテート、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアセテート、トリアムシノロンジアセテートおよびプレドニカルベートを含む。他の薬物化合物もまた有用であり、本出願は、さらに、特に、ステロイド薬の任意の組み合わせの使用を意図している。

【００８８】

本発明の局所用組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏、ローション、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、エマルゲル、リポソーム、ミセル、逆ミセ

ル、ゲル、ヒドロゲル、スプレーなどの形態であり得る。

【００８９】

一実施形態では、本発明の局所用組成物は、2つの相:油相および水相を含む組成物の形態であってもよく、本発明の組成物は、エマルジョン、クリーム、ローション、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、エマルゲル、リポソーム、ミセル、逆ミセル、スプレーなどの形態でもよい。いくつかの実施形態では、組成物はエマルジョンの形態であってもよい。エマルジョンは、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態であり得る。水中油型エマルジョンなどの水性エマルジョンは、しばしば他のエマルジョン型よりも低い粘度を有し、かなりの貯蔵安定性および患者コンプライアンスを示す。一般に、水中油型エマルジョンは、水性材料と同様の感覚を与えるので、皮膚に適用すると、より良好な皮膚感触特性を有する。

【００９０】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、油性または疎水性相、水性または親水性相、および乳化剤を含む、エマルジョンとして処方される。 油相が水性連続相中に液滴として分散されるとき、これは「水中油型」型エマルジョンと呼ばれる。 水相が油性連続相中に液滴として分散されるとき、これは「油中水型」型エマルジョンと呼ばれる。

【００９１】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、水性ベースの局所水中油型エマルジョンである。「水性ベース」という用語は、高い割合の水を含むエマルジョンとして定義される。本発明の水性ベースの水中油型エマルジョン組成物は、最終組成物中に少なくとも60％の水分を含むか、または最終組成物中に少なくとも70％の水分を含む。

【００９２】

いくつかの実施形態では、本発明の水性ベースの局所水中油型エマルジョン組成物は、治療有効量のコルチコステロイドおよび少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含み、組成物はプロピレングリコールを実質的に含まず、実質的にポリマーを含まない。

【００９３】

いくつかの実施形態では、本発明の水性ベースの局所水中油型エマルジョン組成物は、（a）治療的に許容される量のクロベタゾール（b）溶剤と、少なくとも1つの浸透増強剤を含む不連続性の油相;（c）連続水性相;および（d）少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含み、組成物は、実質的にプロピレングリコールを含まず、実質的にポリマーを含まない。いくつかの実施形態では、局所用組成物は、（a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールの治療上許容される量;（b）少なくとも1つの浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;（c）水相;および（d）任意に1つの医薬的に許容される賦形剤を含み;前記局所用組成物は、プロピレングリコールを実質的に含まず、実質的にポリマーを含まず;局所用組成物は、内分泌系に重大な有害作用を与えない。

【００９４】

さらなる実施形態では、本発明の水性ベースの局所水中油型エマルジョン組成物は、約10cP～約100000cPの範囲の粘度を有する。本発明の水性エマルジョン組成物の粘度は、約0.01～100パスカル秒、「Pa・s」（10-1,00,000cP）、または約0.1～100Pa・s（100～1,00,000Pa・s）、または約1-50Pa・s（1000-50,000cP）または約0.01-15Pa・s（10-15,000センチポアズ、「cP」）、または約0.02-1.5Pa・s（20-1,500cP）、または約0.05-1Pa・s（50-1,000cP）の範囲であり得る。

【００９５】

本発明の局所用組成物の粘度は、ブルックフィールド粘度計Cap 2000+によりスピンドルno.1を用いて25℃530rpmで測定した場合、約0.1cP～約500cPの範囲である。

【００９６】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、1つ以上の医薬的に受容な賦形剤を含み、賦形剤は、担体、乳化剤、共乳化剤溶剤、共溶剤、皮膚軟化剤、酸化防止剤、防腐剤、防腐剤、ゲル化剤または増粘剤、ポリマー、界面活性剤、滑剤、pH調整剤、可溶化剤、保湿

剤、モイスチャライザー、油性ベース等として機能し得る。

【００９７】

用語「担体」または「ビヒクル」は、天然または合成の有機または無機成分を意味し、組成物の適用を容易にするためにそれと有効成分が組み合わされる。担体の例としては、限定されないが、水、アセトン、単独でまたはシリコーン流体のような物質との組み合わせを含む。 特定の実施形態では、担体は、水に加えて、天然脂肪酸の任意の医薬的に許容される脂肪エステル、動物または植物のトリグリセリド、中鎖トリグリセリド、モノ-、ジ-および/またはトリ-トリグリセリド、ワックス、水素化植物油、およびそれらの混合物のような水非混和性物質を含み得る。

【００９８】

乳化剤の例には、二ナトリウムココアンホジアセテート、オキシエチレン化グリセリルココエート（7EO）、PEG-20ヘキサデセニルスクシネート、PEG-15ステアリルエーテル、リシノリックモノエタノールアミドモノスルホスクシネート塩、CREMOPHOR（登録商標）RH60またはCREMOPHOR（登録商標）RH40（ポリオキシル40硬化ヒマシ油）の商標でBASFによって市販されている製品のような60エチレンオキシド単位を含むオキシエチレン化水素化リシノール酸トリグリセリド、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるポロキサマーのようなポリマー、および胡麻油、スイートアーモンド油、アプリコット種油、ヒマワリ油、オクトキシグリセリルパルミテート（または2-エチルヘキシルグリセリルエーテルパルミテート）、オクトキシグリセリルベヘネート（2-エチルヘキシルグリセリルベヘネート）、ジオクチルアジペート、および分枝ジアルコールのタータレートなどの室温（すなわち、約20～35℃の範囲の温度）での非固体脂肪物質が含まれる。ソルビタン脂肪酸エステルは、ソルビトールとその一および二無水物と脂肪酸との部分エステルの一連の混合物である。ソルビタンエステルは、ARLACEL（登録商標）20、ARLACEL 40、ARLACEL 60、ARLACEL 80、ARLACEL83、ARLACEL 85、ARLACEL 987、ARLACEL C、PEG-6ステアレートおよびグリコールステアレートおよびPEG-32ステアレート（TEFOSE（登録商標）63）、およびPEG-6ステアレート およびPEG-32ステアレート（TEFOSE（登録商標）1500）、グリセリルステアレートおよびPEG 100ステアレート（TEFOSE（登録商標）165）およびそれらの任意の混合物を含む。ステアリン酸のポリエチレングリコールエーテルは、エマルジョンに使用し得る乳化剤の別の群である。ステアリン酸のポリエチレングリコールエーテルの例には、限定されないが、ステアレス-2、ステアレス-4、ステアレス-6、ステアレス-7、ステアレス-10、ステアレス-11、ステアレス-13、ステアレス-15、ステアレス-20、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレス21）、およびそれらの任意の混合物を含む。他の乳化剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリアルキルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびそれらの任意の混合物が含まれる。

【００９９】

非イオン性乳化剤には、糖またはデンプンポリマーとの長鎖アルコール、例えばC8-30アルコールの縮合生成物、すなわちグリコシドとして広く定義され得るものが含まれる。様々な糖としては、限定されないが、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトースが挙げられ、様々な長鎖アルコールとしては、限定されないが、デシルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、およびこれらの混合物が挙げられる。

【０１００】

他の有用な非イオン性乳化剤としては、脂肪酸のアルキレンオキシドエステルのようなアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物が含まれる。 他の非イオン性界面活性剤は、脂肪酸のアルキレンオキシドジエステルのようなアルキレンオキシドと2モルの脂肪酸との縮合生成物がある。

【０１０１】

乳化剤はまた、当該分野で公知の多種多様なカチオン性、アニオン性、双性イオン性および両性界面活性剤のいずれかを含むことができる。アニオン性乳化剤の例には、限定さ

れないが、アルキルイセチオネート（isethionates）、アルキルおよびアルキルエーテルスルフェートおよびそれらの塩、アルキルおよびアルケニルエーテルホスフェートおよびそれらの塩、アルキルメチルタウレート、および脂肪酸の石鹸（例えば、アルカリ金属塩およびナトリウムまたはカリウム塩）を含む。

【０１０２】

両性および双性イオン性乳化剤の例は、脂肪族ラジカルが直鎖または分枝鎖であり得る脂肪族第二級および第三級アミンの誘導体として広く記載されているものを含み、脂肪族置換基の1つは、約8～約22個の炭素原子を含み、その一つは、アニオン性水可溶化基、例えばカルボキシ、スルホネート、サルフェート、ホスフェート、またはホスホネートを含む。特定の例としては、限定されないが、アルキルイミノアセテート、イミノジアルカノエートおよびアミノアルカノエート、イミダゾリニウムおよびアンモニウム誘導体が含まれる。他の好適な両性および双性イオン性乳化剤には、ベタイン、スルタイン、ヒドロキシスルタイン、アルキルサルコシネート、およびアルカノイルサルコシネートが含まれる。

【０１０３】

シリコーン乳化剤は、典型的には、シリコーン界面活性剤と呼ばれることがある有機変性オルガノポリシロキサンである。 有用なシリコーン乳化剤としては、ジメチコンコポリオールが含まれる。これらの材料は、ポリエチレンオキシド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、これらの鎖の混合物、およびエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの両方に由来する部分を含むポリエーテル鎖等のポリエーテル側鎖を含むように改質されたポリジメチルシロキサンである。

【０１０４】

助乳化剤または副乳化剤は、限定されないが、オレオイルマクロゴールグリセリド（LABRAFIL（登録商標）M 1944CS）、リノレオイルマクロゴールグリセリド（LABRAFIL（登録商標）M 2125CS）、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド（LABRASOL（登録商標））、セチルアルコール（および）セテス（ceteth）-20（および）ステアレス（steareth）-20(EMULCIRE（商標）61 WL 2659)、ステアリン酸グリセリル（および）ステアリン酸PEG-75（GELOT（登録商標）64）、d-アルファトコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル（TPGS）およびこれらの混合物等のポリオキシグリセリドを含む。

【０１０５】

「溶剤」という用語は、製剤中の薬物の溶解を助ける成分を指す。溶剤は、組成物中の薬物の溶液を維持するのに役立つ。いくつかの溶剤はまた、薬物の経皮浸透を増強し、および/または湿潤剤として作用し得る。局所用コルチコステロイドの場合、溶剤は、天然脂肪酸の脂肪エステル、動物または植物のトリグリセリド、中鎖トリグリセリド、モノ-、ジ-および/またはトリグリセリドの混合物、ワックス、硬化植物油、およびそれらの混合物などの水非混和性物質を含み得る。いくつかの特定の例としては、限定されないが、ひまし油、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルイソソルビド、オレイルアルコール、ラブラフィル、ラブラゾール、中鎖トリグリセリド、ジエチルセバケート、ラノリン油、10～18個の炭素原子を有するクエン酸トリイソセチルトリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ココナッツ油、トウモロコシ油、綿実油、アマニ油、ミンク油、オリーブ油、パーム油、ヒマワリ油、ナッツ油、飽和パラフィン油、鉱物油、植物油、またはグリセリドなどが含まれる。溶剤はまた、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテルまたはそれらの混合物などのジエチレングリコールのモノアルキルエーテルを含む群から選択され得る。いくつかの実施形態では、溶剤はジエチレングリコールモノエチルエーテルである。それはTRANSCUTOL（登録商標）、TRANSCUTOL-P（登録商標）、TRANSCUTOL-CG（登録商標）、およびTRANSCUTOL-HP（登録商標）の商標名でGattefosseによって市販されている。

【０１０６】

ある実施形態では、溶剤は、鉱油、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルイソソルビド、オレイルアルコール、ラブラフィル、ラブラゾール、中鎖トリグリセリド、セバシン酸

ジエチル、ラウリル硫酸アンモニウム、酸化ラウラミン、ラウレス（laureth）硫酸ナトリウム、n-メチル-2-ピロリジノン、オクタン酸、ココベタイン、ジメチルスルホキシド、ラウレス2硫酸ナトリウム、ベンジルアルコール、酢酸エチル、乳酸、オレイン酸、酢酸エチル、スピアミントオイル、イソステアリン酸、エタノール、プロピレングリコールジアセテート、ジメチルイソソルビド、1-ブタノール、メチルグルセス（gluceth）-10、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ポリソルベート20、イソプロピルアルコール、1-ブタノール、カプリル（Capryol）90、ソルビタンモノオレエート、グリセリルリシノレエート、ポロキサマー、ポリエチレングリコール200、ポリソルベート65、トリアセチン、ベンジルアルコール、ヒマシ油、アラセル165、リシノール酸プロピレングリコール、イソステアリン酸グリセリル、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、オレイン酸グリセリル、ラウリン酸PEG-8、セスキオレイン酸ソルビタン、オレイン酸PPG-26、1-オクタノール、ラウログリコール FCC、アジピン酸ジイソプロピル、ラウレス4、およびセバシン酸ジエチルからなる群から選択される。溶剤は、クロベタゾールプロピオネートを可溶化するためである。本発明の組成物は、組成物の全重量に基づいて、約1%（w/w）～30%（w/w）の溶剤を含む。

【０１０７】

「皮膚軟化剤」という用語は、皮膚を軟化させ、そして鎮静させる物質である。それらは、皮膚の乾燥およびはげて落ちることを防止するために使用される。本発明で使用し得る皮膚軟化剤の例には、限定されないが、アーモンド油、ヤシ油、オリーブ油、パーム油、ピーナッツ油などの天然起源の油、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、およびステアリン酸などの脂肪酸、エチルラウレート、イソプロピルラウレート、エチルミリスチレート、n-プロピルミリスチレート、イソプロピルミリスチレート、エチルパルミチレート、イソプロピルパルミチレート、メチルパルミチレート、メチルステアレート、エチルステアレート、イソプロピルステアレート、ブチルステアレート、イソブチルステアレート、アミルステアレート、およびイソアミルステアレートなどの脂肪酸の一価アルコールのエステル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコールなどのグリコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、およびステアリルアルコールなどの分岐脂肪族アルコール、またはこれらの混合物が含まれる。例示な皮膚軟化剤は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ヒマシ油、セテアレス-20、セテアレス-30、セテアリルアルコール、セテス-20、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、カカオ油、アジピン酸ジイソプロピル、グリセリン、グリセリン（gyceryl）モノオレート、グリセリンモノステアレート、グリセリンステアレート、イソプロピルミリスチレート、イソプロピルパルミテート、ラノリン、ラノリンアルコール、水素化ラノリン、流動パラフィン、リノール酸、鉱油、オレイン酸、白色ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレングリコール脂肪アルコールエーテル、シリコーンおよびそれらの混合物を含む。

【０１０８】

シリコーンは、典型的には有機変性されたオルガノポリシロキサンであり、シリコーン界面活性剤と呼ばれることもある。有用なポリシロキサンまたはシリコーン皮膚軟化剤には、限定されないが、ポリシロキサンポリマー、ジメチコンコポリオール、シクロメチコンが含まれる。これらの材料は、ポリエチレンオキシド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、これらの鎖の混合物、およびエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの両方に由来する部分を含むポリエーテル鎖などのポリエーテル側鎖を含むように改質されたポリジメチルシロキサンである。

【０１０９】

「酸化防止剤」という用語は、酸化を阻害する物質または酸素または過酸化物によって促進される反応を抑制する物質である。抗酸化物質、特に脂溶性抗酸化剤は、細胞膜に吸収されて酸素ラジカルを中和し、それによって膜を保護し得る。本発明で使用し得る好適な酸化防止剤は、限定されないが、アスコルビン酸（ビタミンC）、グルタチオン、リポ酸、尿酸、ソルビン酸、カロテン、α-トコフェロール（ビタミンE）、TPGS、ユビキノー

ル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、安息香酸ナトリウム、没食子酸プロピル（PG、E310）、および三級ブチルヒドロキノンを含む。

【０１１０】

「防腐剤」という用語は、微生物増殖または望ましくない化学変化による組成物の分解を防止する天然または合成の化学物質を指す。 防腐剤は、望ましくは潜在的に有害な微生物の増殖を防ぐために組成物に組み込むことができる。 微生物は水相中で増殖する傾向があるが、疎水性相または油相中に存在することも可能である。本発明で使用し得る防腐剤の例は、限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロクレゾール、塩化ベンザルコニウム、塩化セトリモニウム、エデト酸ナトリウム、ホウ酸、ソルビン酸、またはそれらの任意の混合物を含む。

【０１１１】

用語「増粘剤」または「ゲル化剤」は、組成物にかさ高を与えるために使用される。本発明で使用し得る増粘剤またはゲル化剤の例には、限定されないが、カルボマー、ポリエチレングリコール、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、ポリビニルピロリドン、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートに基づくコポリマー　ポビドン、酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニル、セルロース、ガム、アルギネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどを含む。例は、CARBOPOL（登録商標）製品、PEG400、EUDRAGIT（登録商標）100、EUDRAGIT（登録商標）RSPO、EUDRAGIT（登録商標）RLPO、EUDRAGIT（登録商標）ND40、PLASDONE（登録商標）、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートに基づくコポリマー（PLASTOID（登録商標）B）、エチルセルロースおよびメチルセルロースなどのアルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシブチルメチルセルロースなどのヒドロキシアルキルアルキルセルロース、キサンタンガム、トラガカント、グアーガム、ローカストビーンガム、アラビアゴムなどのガム類を含む。

【０１１２】

一実施形態では、増粘剤は非ポリマー増粘剤であり、非ポリマー増粘剤の例には、セチルアルコール、パラフィン、ステアリルアルコール、白蝋、ワックスセチルエステル、マイクロクリスタリンワックス、アニオン性乳化ワックス、非イオン性乳化ワックス、蜜蝋、ヒマシ油、セレシン、セトステアリルアルコール、シクロメチコン、ベヘン酸グリセリン、ヘクトライト、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール、トリオレイン、およびラノリンを含む群から選択される脂肪アルコールである。非ポリマー増粘剤として使用し得る脂肪アルコールは、限定されないが、長鎖脂肪アルコールであるステアリルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、セトステアリルアルコールを含む。ステアリルアルコールは白色のワックス状の固体で、かすかな臭いがあるが、オレイルアルコールとオクチルドデカノールは透明で無色の液体である。オレイルアルコールは、ステアリルアルコールおよびセチルアルコールの飽和脂肪アルコールに類似した不飽和脂肪アルコールである。一実施形態では、本発明の局所用組成物は実質的にポリマーを含まない。

【０１１３】

本発明において有用な他の増粘剤またはゲル化剤またはポリマーには、限定されないが、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ハロゲン化ポリビニル、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタンおよびそれらのコポリマー、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのポリマー、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシエチルセルロース、セルローストリアセテート、セルロース硫酸ナトリウム塩、ポリ（エタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチ

ル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フェニル）、ポリ（アクリル酸メチル）、ポリ（アクリル酸イソプロピル）、ポリ（アクリル酸イソブチル）、ポリ（アクリル酸オクタデシル）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルアセテート）、ポリ（塩化ビニル）、ポリスチレンなどを含み、それらの混合物も含む。

【０１１４】

増粘剤またはゲル化剤として作用し得る他の有用なポリマーの例には、限定されないが、乳酸およびグリコール酸のポリマー、ポリ酸無水物、ポリ（オルトエステル）、ポリウレタン、ポリ（酪酸）、ポリ（バレリン酸）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ラクチド-コ-グルコリド）、ポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）、などの合成ポリマー、限定されないが、アラビナン、フルクタン、フカン(fucans)、ガラクタン、ガラクツロナン、グルカン、マンナン、キシラン（例えば、イヌリンなど）、レバン、フコイダン(fucoidan)、カラギーナン、ガラクトカロロース（galactocarolose）、ペクチン酸、ペクチン、アミロース、プルラン、グリコーゲン、アミロペクチン、セルロース、デキストラン、プスツラン、キチン、アガロース、ケラタン、コンドロイタン(chondroitan)、デルマタン、ヒアルロン酸、アルギン酸、キサンタンガム、デンプンを含むアルギネートおよび他の多糖類などの天然ポリマー、アルドース、ケトース、酸またはアミンの1つ以上を含有するものなどの種々の他の天然ホモポリマーおよびヘテロポリマー、例えば、エリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、エリトルロース、リブロース、キシルロース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、マルトース、セロビオース、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、グルクロン酸、グルコン酸、グルカリン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、およびノイラミン酸、およびそれらの天然発生誘導体の1以上を含むもののような種々のその他の天然ホモポリマーおよびヘテロポリマーを含み、そして、デキストランおよびセルロース、例えば、コラーゲン、アルブミンおよび他の親水性タンパク質、ゼインおよび他のプロラミンおよび疎水性タンパク質、それらの共重合体および混合物を含む。

【０１１５】

「湿潤剤」という用語は、しばしばヒドロキシル基であることが最も多いいくつかの親水性基を有する分子である吸湿性物質を指すが、アミンおよび場合によってはエステル化されたカルボキシル基も同様に見られ;ここで水の分子と水素結合を形成する親和性が重要である。湿潤剤の例としては、限定されないが、グリセロールおよびグリセリルトリアセテート（E1518）が挙げられる。他のものは、ソルビトール（E420）、キシリトールおよびマルチトール（E965）のような糖ポリオール、ポリデキストロース（E1200）のような高分子ポリオール、またはキラヤ（E999）、乳酸または尿素のような天然抽出物であってもよい。

【０１１６】

上記の賦形剤のいくつかは、組成物中に2つ以上の機能を有し得る。例えば、賦形剤は、溶剤および浸透増強剤の両方、または溶剤および担体の両方であり得る。上記の賦形剤の分類は、いかなる方法においても限定的または制限的であると解釈されるべきではない。

【０１１７】

本出願の組成物は、乾癬性プラークまたは皮膚病などの皮膚の患部に直接適用し得る。クリーム組成物は、患部にフィルムの形態で塗布され、実施形態では、長期間にわたり活性剤の放出を提供し得る。

【０１１８】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、（a）低用量のクロベタゾール;（b）少なくとも1つの浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;（c）水相;（d）任意に、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含み;低用量のクロベタゾールを含む前記局所用組成物は、TEMOVATE（登録商標）0.05％クリームの放出速度と等しいかまたはそれ以上である用量比例放出速度を有する。本明細書で使用される用量比例放出速度という用語は、本発明の局所用組成物が、クロベタゾールの濃度が0.05％（w/w）の局所クロベタゾール組成物（例えば、TEMOVATE（登録商標）クリーム）によって送達される濃度と等しいかそれ以上であるようなクロベタゾールを放出することを意味する。用量比例放出速度は、薬物放出の累積百分率であり、約9時間でクロベタゾールの適用投与量の少なくとも約6％である。

【０１１９】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）低用量のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;前記組成物は、最も高い承認された局所用量のクロベタゾール、すなわち、TEMOVATE（登録商標）を含む局所用組成物と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１２０】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）低用量のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤および非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;前記組成物は、最も高い承認された局所用量のクロベタゾール、すなわち、TEMOVATE（登録商標）を含む局所用組成物と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１２１】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、組成物は、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果および減少した有害作用を提供する。

【０１２２】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、１つの低用量のクロベタゾールを含み、組成物は、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果および減少した有害作用を提供する。

【０１２３】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールを含み、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の低下率が低く、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１２４】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、1つの低用量のクロベタゾールを含み、前記組成物は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の低下率が低く、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンである。いくつかの実施形態では、クロベタゾールを含む局所用組成物は、水中油型エマルジョンである。いくつかの実施形態では、局所用組成物は、（a）少なくとも1つの皮膚浸透増強剤、非ポリマー増粘剤および連続水性相を含む分散油相;（b）1種以上の医薬的に許容される賦形剤を含む水中油型エマルジョンである。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、組成物の全重量の約0.005％～約0.04％の量で存在する。

【０１２７】
いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、組成物の全重量の約0.005％～約0

.04％の量で存在する。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約10％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.04％（w/w）である。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約20％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.04％（w/w）である。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約30％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.035％（w/w）である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約40％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.03％（w/w）である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約50％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.025％（w/w）である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約60％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.02％（w/w）である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約70％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.015％（w/w）である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約80％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.01％（w/w）である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％（w/w）よりも約90％少なく、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.005％（w/w）である。

【０１３７】

好ましい態様では、低用量クロベタゾールは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量0.05％より約50%より小さい、すなわち組成物の全重量を基準にして約0.025％（w/w）である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、局所用組成物は、0.05％（w/w）のクロベタゾールの最も高い承認された局所用量の等価治療効力を提供する約0.025％（w/w）の低用量クロベタゾールを含む。

【０１３９】

本発明のいくつかの観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネート、すなわちクロベタゾール-17-プロピオネートである。

【０１４０】

本発明のいくつかの観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネート、す

なわちクロベタゾール-17-プロピオネートであり、クロベタゾールプロピオネート濃度は約0.025％（w/w）の量である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールの同様のまたは改善された治療有効性および/または有害作用の減少を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールプロピオネートの同様のまたは改善された治療有効性および/または有害作用の減少を提供する。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわちTEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用クリーム組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;、およびc）水相を含み;前記組成物は、最も高い承認された局所用量のクロベタゾールを含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）クリームのものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;、およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾール血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;、およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、即ち、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;、およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわちTEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約150pg/mlより少ない処理後平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわちTEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約150pg/mlより少ない処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVA

TE（登録商標）クリームである。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;、およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）のものと比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mL～約10 pg/mlの処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して、同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわちTEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約150pg/mlより少ない処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわちTEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mL～約10pg/mlの処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。別の実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、クロベタゾールの悪影響は内分泌系の悪影響である。いくつかの実施形態では、内分泌系の有害作用は、HPA軸抑制である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、クロベタゾールの悪影響は、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）および/またはデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の低下である。

【０１５５】

本発明のいくつかの実施形態では、TEMOVATE（登録商標）は、TEMOVATE（登録商標）クリームである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。DHEAS血清濃度の減少率は、約18％未満であるか、または約15％未満であるか、または約10％未満であるか、または約5％未満である。いくつかの実施形態では、本発明の0.025％（w/w）クロベタゾールは、DHEAS血清濃度の減少率が約18％または17％または16％または15％または14％または13％または12％または11％または10％または9％または8％または7％または6％または5％または4％または3％または2％または1％であり、DHEASの血清濃度の減少率はTEMOVATE（登録商標）のそれより低い。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、TEMOVATE（登録商標）の場合と比較して、DHEAS血清濃度の減少率が少なくとも約20％であるか、少なくとも約30％であるか、少なくとも40％であるか、少なくとも約55％であることを提供する。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。 DHEAS血清濃度の減少率は、約18％未満であるか、約15％未満であるか、約10％未満であるか、約5％未満である。いくつかの実施形態では、本発明の0.025％（w/w）クロベタゾールプロピオネートは、DHEAS血清濃度の減少率が約18％または17％または16％または15％または14％または13％または12％または11％または10％または9％または8％または7％または6％または5％または4％または3％または2％または1％であることを提供し、DHEASの血清濃度の減少率はTEMOVATE（登録商標）のそれより低い。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、TEMOVATE（登録商標）クリームの場合と比較して、DHEAS血清濃度の減少率が少なくとも約20％であるか、少なくとも約30％であるか、少なくとも約40％であるか、少なくとも約55％であることを提供する。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.005％（w/w）～約0.04％（w/w）のクロベタゾールを含み、DHEAS血清濃度の減少率が約18％または17％ または16％または15％または14％または13％または12％または11％または10％または9％または8％または7％または6％または5％または4％または3％または2％または1％であることを提供し、DHEASの血清濃度の減少率は、TEMOVATE（登録商標）のそれよりも低い。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、TEMOVATE（登録商標）のDHEAS血清濃度と比較して、より低い減少率のDHEAS血清濃度を提供する。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、25％（w/w）のクロベタゾールを含み、クロベタゾールの悪影響が実質的にないクロベタゾールの治療上有益な効果を提供し、前記有害作用はHPA軸抑制および/またはデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）および/またはデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度の低下である。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、対象者ではHPA軸抑制が実質的にない低用量クロベタゾールを含む。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾー

ルを含み、前記組成物は、対象者にHPA軸抑制が実質的にない。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、前記組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、HPA軸抑制が実質的にない。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、前記組成物は、対象者にHPA軸抑制が実質的にない。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、HPA軸抑制が実質的にない。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールプロピオネート約0.025％（w/w）を含み、該組成物は、約150pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供し、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、HPA軸抑制が実質的にない。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、前記組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、前記組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。いくつかの実施形態では、減少率は約15％未満である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、前記組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。いくつかの実施形態では、減少率は約15％未満である。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、前記組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールプロピオネート約0.025％（w/w）を含み、該組成物は、約150pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供し、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、DHEASの血清濃度のより低い低下率を示す。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、前記組成物は、約150pg/mlより少ないクロベタゾールの処理後平均血漿濃度を提供し、DHEASの血清濃度のより低い低下率を示し、さらに、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、HPA軸抑制を実質的に含まない。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、クロベタゾールプロピオネート約0.025％（w/w）を含み、前記組成物は、約150pg/mlより少ないクロベタゾールプロピオネートの処理後平均血漿濃度を提供し、DHEASの血清濃度のより低い低下率を示し、さらに、TEMOVATE（登録商標）のそれと比較して、HPA軸抑制が実質的にない。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、DHEAまたはDHEAS血清レベルの低下率は、クロベタゾールなどのステロイド薬の有害作用のパラメータである。本発明の局所用組成物は、DHEAまたは

DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供する。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）低用量のクロベタゾール; b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、順にHPA軸抑制を引き起こす副腎などの内分泌系への影響である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）低用量のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）レベルの低下である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、悪影響が実質的になく、有害作用は、順にHPA軸抑制を引き起こす副腎などの内分泌系への影響である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;これは、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）レベルの低下である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、順にHPA軸抑制を引き起こす副腎などの内分泌系への影響である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）レベルの低下である。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、HPA軸抑制およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）レベルの低下である。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）油相が少なくとも1種の浸透増強剤、および非ポリマー増粘剤を含み;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量

、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、有害作用が実質的になく、有害作用は、HPA軸抑制およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）レベルの低下である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）低用量のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、コルチゾールの血清レベルを約18μg/dL以下に低下させるのに不十分な平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、コルチゾールの血清レベルを約18μg/dL以下に低下させるのに不十分な平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、コルチゾールの血清レベルを約18μg/dL以下に低下させるのに不十分な平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれより明らかに低い処理後平均クロベタゾール血漿濃度を提供し、平均血漿濃度は2週間の治療期間後に測定される。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、組成物は、TEMOVATE（登録商標）のそれより明らかに低い処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供し、平均血漿濃度は2週間の治療期間後に測定される。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、処理後血漿濃度は、治療期間8週間後に測定される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、処理後血漿濃度は、4週間の治療期間後に測定される。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、処理後血漿濃度は、15日間の治療期間後に測定される。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、前記組成物は、処理後平均血漿濃度がTEMOVATE（登録商標）のそれより明らかに低い。平均血漿濃度は、15日後または2週間後に測定される。いくつかの実施形態では、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は、約150pg/ml未満である。いくつかの観点では、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が約130pg/ml未満であるか、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が約100pg/ml未満であるか、処理後平均血漿クロベタゾールプロピオネート濃度が約75pg/mlであるか、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が約50pg/ml未満であるか、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が約25pg/ml未満であるか、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度が定量可能なレベル以下である。いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.005％（w/w）～約0.04％（w/w）のクロベタゾールを含み、前記組成物は処理後平均血漿濃度がTEMOVATE（登録商標）のそれより明らか

に低く、平均血漿濃度は、処理8週間後または処理4週間後または処理2週間後に測定される。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約130pg/mL～0pg/mLの範囲の平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾール;b）少なくとも1種の浸透増強剤、および非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約130pg/mL～0pg/mLの範囲の平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約130pg/mL～0pg/mLの範囲の平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1種の浸透増強剤、および非ポリマー増粘剤を含む分散油相および連続水性相を含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約130pg/mL～0pg/mLの範囲の平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートの血漿レベルは、約120pg/mL～約20pg/mLの範囲、または100pg/mL～20pg/mLの範囲、またはである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1つの浸透増強剤と、非ポリマー増粘剤とを含む分散油相と、連続水性相とを含む水中油型エマルジョン;およびc）1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含み;組成物は、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約150pg/mL～0pg/mLの範囲の処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。 いくつかの実施形態では、クロベタゾールプロピオネートの血漿レベルは、約130pg/mL～0pg/mLの範囲、または約100pg/mL～約10pg/mLの範囲である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、臨床的に有意なHPA軸抑制を引き起こすには不十分な平均血漿濃度を提供する。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、DHEASの血清レベルのより低い低下率を提供する平均血漿濃度を提供する。

【０２００】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、HPA軸抑制を実質的に生じさせず、DHEASの血清レベルのより低い低下率を提供する平均血漿濃度を提供する。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、

HPA軸抑制を実質的に生じず;および/またはDHEASの血清レベルのより低い低下率を生じる、処理後平均クロベタゾール血漿濃度を提供する。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、HPA軸抑制を実質的に生じず;および/またはDHEASの血清レベルのより低い低下率を生じる、処理後平均クロベタゾール血漿濃度を提供する。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、HPA軸抑制を実質的に生じず;および/またはDHEASの血清レベルのより低い低下率を生じる、処理後平均クロベタゾール血漿濃度を提供する。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、HPA軸抑制を実質的に生じず;および/またはDHEASの血清レベルのより低い低下率を生じる、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、約130pg/mlまたは129または128または127または126または125または124または123または122または121または120または119または118または117または116または115または114または113または112または111または110または109または108または107または106または105または104または103または102または101または100または99または98または97または96または95または94または93または92または91または90または89または88または87または86または85または84または83または82または81または80または79または78または77または76または75または74または73または72または71または70または69または68または67または66または65または64または63または62または61または60または59または58または57または56または55または54または53または52または51または50または49または48または47または46または45または44または43または42または41または40または39または38または37または36または35または34または33または32または31または30または29または28または27または26または25または24または23または22または21または20または19または18または17または16または15または14または13または12または11または10または9または8または7または6または5または4または3または2または1または0pg/mL以下の平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを、15日投与した場合の対象者に提供し、HPA軸抑制を実質的に与えない。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、約130pg/mlまたは129または128または127または126または125または124または123または122または121または120または119または118または117または116または115または114または113または112または111または110または109または108または107または106または105または104または103または102または101または100または99または98または97または96または95または94または93または92または91または90または89または88または87または86または85または84または83または82または81または80または79または78または77または76または75または74または73または72または71または70または69または68または67または66または65または64または63または62または61または60または59または58または57または56または55または54または53または52または51または50または49または48または47または46または45または44または43または42または41または40または39または38または37または36または35または34または33または32または31または30または29または28または27または26または25または24または23または22または21または20または19または18または17または16または15または14または13または12または11または10または9または8または7または6または5または4または3または2または1または0pg / mL以下の平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを、15日投与した場合の対象者に提供し、より低いDH

EAS血清濃度の低下率を与える。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、約150pg/ mlまたは149または148または147または146または145または144または143または142または141または140または139または138または137または136または135または134または133または132または131または131または129または128または127または126または125または124または123または122または121または120または119または118または117または116または115または114または113または112または111または110または109または108または107または106または105または104または103または102または101または100または99または98または97または96または95または94または93または92または91または90または89または88または87または86または85または84または83または82または81または80または79または78または77または76または75または74または73または72または71または70または69または68または67または66または65または64または63または62または61または60または59または58または57または56または55または54または53または52または51または50または49または48または47または46または45または44または43または42または41または40または39または38または37または36または35または34または33または32または31または30または29または28または27または26または25または24または23または22または21または20または19または18または17または16または15または14または13または12または11または10または9または8または7または6または5または4または3または2または1または0pg/mL以下の処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を、15日投与した場合の対象者に提供し、HPA軸抑制を実質的に与えない。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w / w）のクロベタゾールプロピオネートを、約150pg/ mlまたは149または148または147または146または145または144または143または142または141または140または139または138または137または136または135または134または133または132または131または131または129または128または127または126または125または124または123または122または121または120または119または118または117または116または115または114または113または112または111または110または109または108または107または106または105または104または103または102または101または100または99または98または97または96または95または94または93または92または91または90または89または88または87または86または85または84または83または82または81または80または79または78または77または76または75または74または73または72または71または70または69または68または67または66または65または64または63または62または61または60または59または58または57または56または55または54または53または52または51または50または49または48または47または46または45または44または43または42または41または40または39または38または37または36または35または34または33または32または31または30または29または28または27または26または25または24または23または22または21または20または19または18または17または16または15または14または13または12または11または10または9または8または7または6または5または4または3または2または1または0pg/mLの範囲以下の処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を、15日投与した場合の対象者に提供し、より低いDHEAS血清濃度の低下率を与える。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、本発明の局所用組成物は、a）約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネート;b）少なくとも1つの浸透増強剤と、非高分子増粘剤とを含む油相;およびc）水相を含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、約18μg/dL以下のコルチゾールの血清レベルを低下させるのに不十分な平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善

または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、低用量のクロベタゾールを1日あたり1回または2回、皮膚の患部に少なくとも1日投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、HPA軸抑制を実質的に与えない。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、 低用量のクロベタゾールを1日あたり1回または2回、皮膚の患部に約2週間まで投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわちTEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、HPA軸抑制を実質的に与えない。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、 低用量のクロベタゾールを1日あたり1回または2回、皮膚の患部に約4週間まで投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、HPA軸抑制を実質的に与えない。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、 低用量のクロベタゾールを少なくとも1日あたり1回または2回、皮膚の患部に少なくとも1日投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、DHEASのより低い減少率を提供する。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、低用量のクロベタゾールを1日あたり1回または2回、皮膚の患部に約2週間まで投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、DHEASのより低い減少率を提供する。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者に投与することにより、乾癬の予防、改善

または治療、ステロイド応答性皮膚炎、紅斑、接触感受性反応および他の関連する疾患または障害の炎症性および掻痒性徴候の緩和のための方法に関し、低用量のクロベタゾールを1日あたり1回または2回、皮膚の患部に約4週間まで投与することを含み;前記組成物は、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供し、DHEASのより低い減少率を提供する。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、対象者における乾癬を治療する方法であって、前記方法は、対象者の皮膚の患部に1日あたり1回または2回の少なくとも1日から約2週間まで、対象者に低用量のクロベタゾールを含む組成物の局所投与を含み;前記組成物は、有害作用が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。いくつかの実施形態では、低用量のクロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールである。いくつかの実施形態では、低用量クロベタゾールは、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートである。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬の治療方法に関し、前記方法は、対象者の皮膚の患部への約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む組成物の局所投与を含み;前記組成物は、有害作用が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、乾癬を治療する方法は、約0.005％～約0.04％（w/w）のクロベタゾールを含む組成物の、1日あたり1回皮膚の患部へ、約1日～約2週間の期間皮膚の患部へ1日あたり2回皮膚の患部へ約1日～2週間の期間、または1日あたり1回皮膚の患部へ約1日～約4週間の期間、または1日あたり2回皮膚の患部へ約1日～約4週間の期間、対象者への局所投与を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、乾癬を治療する方法は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む組成物の、1日あたり1回皮膚の患部へ、約2週間の期間皮膚の患部へ1日あたり2回皮膚の患部へ約2週間の期間、または1日あたり1回皮膚の患部へ約4週間の期間、または1日あたり2回皮膚の患部へ約4週間の期間、対象者への局所投与を含む。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、乾癬を治療する方法は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む組成物の対象者への局所投与を含み、前記対象者は、少なくとも約5％の体表面積または約5％～約10％の体表面積または約10％を超える体表面積を伴う乾癬病変を有する。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は1日あたり1回または2回投与される。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬を治療する方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の1日あたり1回または2回皮膚の患部へ約2週間～4週間の期間、対象者への局所投与を含み;前記組成物は、有害作用が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを

提供する。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり1回または2回の皮膚の患部へ約2週間～約4週間、対象者の局所投与を含み;前記組成物は、有害作用が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、 約150pg/mlより少ない処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり1回または2回の皮膚の患部への約2週間～約4週間、対象者の局所投与を含み;前記組成物は、実質的に有害作用がなく、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は約150pg/mlより少ない処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり1回または2回の皮膚の患部への約2週間～約4週間、対象者の局所投与を含み;前記組成物は、実質的に有害作用がなく、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は約130pg/mL～0pg/mlの処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬を治療する方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり1回または2回の皮膚の患部への約2週間～約4週間、対象者の期間の局所投与を含み;前記組成物は実質的に有害作用がなく、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は約150pg/mL～0pg/mlの処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり1回または2回の対象者の皮膚の患部への約2週間の期間、対象者の局所投与を含み;前記組成物は、実質的に有害作用がなく、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は約150pg/mL～0pg/mlの処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿レベルを提供する。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、本発明は、約10％の体表面積を超える乾癬病変を有する対象者における乾癬を治療する方法に関し、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の、1日あたり2回の対象者の皮膚の患部への約4週間の治療期間の局所投与を含み;前記方法は、有害作用が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供する。いくつかの実施形態において、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む組成物の局所投与は、、1日あたり1回または2回、4週間の治療期間を含む。 いくつかの実施形態において、有害作用は、HPA軸抑制および/またはDHEASの減少である。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与

され、前記治療がTEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された 効果を提供し、有害作用が実質的にない。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％のクロベタゾールを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記治療がデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率を提供し、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を有する。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、対象者の皮膚の患部に局所投与され、前記治療が、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度のより低い低下率を提供し、HPA軸抑制が実質的になく;TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を有する。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、本発明は、約10％の体表面積を超える乾癬病変を有する対象者を治療する方法を提供し、前記局所組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、前記対象者の表面積に投与され、その治療は、視床下部下垂体副腎（HPA）軸抑制が実質的になく、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果と、より低いデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の低下率を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾール平均血漿濃度を提供する。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記治療は、より低いデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の低下率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、低用量のクロベタゾールを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾール平均血漿濃度を提供する。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、1日あたり1回または2回、少なくとも1日～約4週間の期間、対象者の皮膚の患部に投与され、前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸

抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾール平均血漿濃度を提供する。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、少なくとも1日～約4週間の期間、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され;前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、少なくとも1日～約2週間の期間、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され;前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾール血漿濃度を提供する。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、少なくとも1日～約2週間の期間、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され;前記治療は、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（DHEAS）の血清濃度のより低い減少率、および有意なHPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA軸抑制がない対象者の低い処理後クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記方法は、TEMOVATE（登録商標）よりも有意に低い処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。いくつかの実施形態では、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約150pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約130pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は 約100pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約75pg/ml未満である。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬を治療する方法を提供し、前記局所用組成物は、約0.025％（w/w）からのクロベタゾールプロピオネートを含み、対象者の皮膚の患部に局所的に投与され、前記方法は、TEMOVATE（登録商標）よりも有意に低い処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。いくつかの実施形態では、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約150pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約130pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は 約100pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約75pg/ml未満であり、処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約50pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は約25pg/ml未満であり、または処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度は定量可能なレベルより低い。

【０２４２】

本発明の別の観点において、乾癬は、軽度から中等度のプラーク乾癬である。

【０２４３】

本発明の別の観点において、乾癬は、中等度から重度のプラーク乾癬である。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、本発明は、HPA軸抑制を有する対象者のそれと比較して、HPA

軸抑制のない対象者での有意に低い処理後平均クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、対象者における乾癬を治療する方法は、体表面積の少なくとも約5％の乾癬病変を有する対象者、または体表面積の約5％～約10％の乾癬病変を有する対象者、または体表面積の約10％を超える乾癬病変を有している対象者を含む。

【０２４６】

本発明の一観点は、乾癬の治療のために約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を投与する方法に関する。 組成物は、約2週間の期間、1日あたり2回投与されるか、または組成物は、約2週間の期間、1日あたり1回投与されるか、または組成物は、約4週間の期間、1日あたり1回投与されるか、 または組成物は、約4週間の期間、1日あたり2回投与される。

【０２４７】

本発明の一態様は、乾癬の治療のために約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む局所用組成物を投与する方法に関する。 組成物は、約2週間の期間、1日あたり2回投与されるか、または組成物は、約2週間の期間、1日あたり1回投与されるか、または組成物は、約4週間の期間、1日あたり1回投与されるか、または組成物は、約4週間の期間、1日あたり2回投与される。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、血清DHEAS濃度の著しく高い低下率および、HPA軸抑制のない対象者より、HPA軸抑制対象者における有意に大きな平均処理後クロベタゾールプロピオネート血漿濃度を提供する。

【０２４９】

別の実施形態では、局所用組成物は、約0.025％w/wのクロベタゾールを含み、HPA軸抑制のある対象者におけるデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血清濃度の減少率が、HPA軸抑制のない対象者より有意に大きい。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、乾癬の治療方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、HPA軸抑制を実質的に伴わずに約2グラム/日を超えて投与することができる。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、乾癬の治療方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、HPA軸抑制を実質的に伴わずに約2グラム/日を超えて投与することができる。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、乾癬の治療方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、DHEASの血清濃度のより低い減少率で約2グラム/日を超えて投与することができる。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、乾癬の治療方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、DHEASの血清濃度のより低い減少率で約2グラム/日を超えて投与することができる。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、湿疹を治療する方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含み、DHEASの血清濃度のより低い低下率で約2グラム/日を超えて投与することができる。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、湿疹を治療する方法であり、本発明の局所用組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含み、DHEASの血清濃度のより低い低下率で約2g/日を超えて投与することができる。

【０２５６】
いくつかの実施形態では、方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、約1グラム～約12グラム/日の用量で、約1日間～約2週間の期間投与することを含む。別の観点では、組成物は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールプロピオネートを含む。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、約0.1mg～3.15mg/日のクロベタゾール投与量で、約2週間の期間投与することを含む。別の観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。
【０２５８】
いくつかの実施形態では、方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、約0.25mg～2.5mg/日のクロベタゾール投与量で、約2週間の期間投与することを含む。別の観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、約0.25mg～2.5mg/日のクロベタゾール投与量で、約2週間の期間投与することを含む。別の観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。
【０２６０】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、湿疹のある対象者において、約2グラム/日を超えるが、約12g/日を超えなく1週間投与することができる。
【０２６１】
いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、対象者において臨床的に有意なHPA軸抑制を引き起こさずに、約60g/週を超えて投与することができる。
【０２６２】
いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬の治療方法に関し、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、前記局所用組成物の1日あたり約1グラム～約7グラムの投与量で、約2週間の期間投与することを含み;前記方法は、1日当たり約0.25mg～約2.5mgのクロベタゾールを投与し;HPA軸抑制が実質的になく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。別の観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。
【０２６３】
いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、前記局所用組成物の1日あたり約1グラム～約7グラムの投与量で、約2週間の期間投与することを含み;前記方法は、1日あたり約0.25mg～約2.5mgのクロベタゾールを投与し;DHEASの血清濃度のより低い低下率を提供し、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善された治療効果を提供し、前記組成物は、約130pg/mlより少ない平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。別の態様では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。
【０２６４】
いくつかの実施形態では、本発明は、対象者における乾癬の治療方法であって、前記方法は、約0.025％（w/w）のクロベタゾールを含む局所用組成物を、1日あたり1回または2回、前記局所用組成物の1日あたり約1グラム～約7グラムの投与量で、2週間の期間投与することを含み:前記方法は、1日あたり約0.25mg～約2.25mgのクロベタゾールを投与し;前

記方法は実質的に有害作用がなく、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量、すなわち、TEMOVATE（登録商標）と同様のまたは改善された治療効果を提供する。いくつかの実施形態では、前記方法は、少なくとも体表面積の約5％の乾癬病変を有する対象者の乾癬の治療、または体表面積の約5％～約10％の乾癬病変を有する対象者の乾癬の治療、または体表面積の約10％を超える乾癬病変を有する乾癬の治療である。別の観点では、クロベタゾールは、クロベタゾールプロピオネートである。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、同様のまたは改善された治療効果において、クロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物のレベルより約1倍未満、すなわち0.05％（w/w）であるか、またはクロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物のレベルより約1.5倍未満、すなわち、0.05％（w/w）であるか、またはクロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物のレベルより約2.5倍未満、すなわち、0.05％（w/w）であるか、またはクロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物のレベルより約3.0倍未満、すなわち、0.05％（w/w）であるか、またはクロベタゾールの最も高い承認された局所用量を含む局所用組成物のレベルより約3.5倍未満、すなわち、0.05％（w/w）である対象者における平均クロベタゾール血漿レベルを提供する。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物の治療有効性は、最も高い承認された局所用量のクロベタゾール、すなわちTEMOVATE（登録商標）と比較して同様のまたは改善されている。いくつかの実施形態において、本発明の局所用組成物で治療された対象者の少なくとも30％が、15日間の治療において、重度もしくは非常に重度、中等度～重度、または中等度から軽度、最小もしくはほぼクリアまたはクリア状態に治療される。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、本発明の局所用組成物は、皮膚上に閉塞性フィルムを形成するデポを形成し、それにより皮膚の「呼吸」を可能にしながら活性剤作用の持続時間を延長する。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約3.0～約7.0または約3.5～約6.0の範囲のpH値を有し得る。

【０２６９】

本発明の組成物は、ラミネートチューブまたはラッカー塗アルミニウムチューブのような任意の調剤デバイス中に分配させることができる。ラミネートチューブは、プロピレングリコールフリーの局所用組成物を含有し、組成物が連続して適用時に放出されるように、デバイスは、白色PE、エチレンアクリル酸（EAA）、アルミニウムホイル、EAA、バージン天然PEの5層からなるラミチューブである。中古（Used）。 一実施形態では、本発明の組成物は、クリームを保存するのに非常に有用で非常に効果的なラッカー塗アルミニウムチューブ内に分配される。

【０２７０】

本発明は、以下の実施例を参照して以下に説明される。しかし、当業者であれば、論じられた特定の方法および結果は、本発明の単なる例示であり、本出願を限定するものとして解釈されるべきではないことを理解するであろう。 以下の例は、本発明に関連する開発および実験の過程で様々な時間に集められたデータを表すデータの集成を含むことができる。

【実施例】

【０２７１】

実施例

以下の一般的な製造方法に従って、実施例1～7を調製した：

【０２７２】

製造方法I：

a）ステアリルアルコール、セチルアルコール;グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレートおよびラノリン、続いてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、および鉱油を溶融および撹拌することによって油相を調製し、
b）加熱精製水にソルビトール溶液を加えて水相を調製し、
c）ホモジナイゼーションの下で、工程（i）の油相を水相（ii）に、またはその逆に、添加することによってエマルジョンを調製し、
d）ジエチレングリコールモノエチルエーテル中にクロベタゾールプロピオネートの予め混合した溶液を溶解し、続いてBHTを添加し、ホモジナイズしてクロベタゾールプロピオネート溶液を得、
e）工程（iv）で得られたクロベタゾールプロピオネート溶液を工程（iii）で調製したエマルジョンに添加し、次いでホモジナイゼーションしてクリーム組成物を得る。

【０２７３】

製造プロセスII：
a）セトステアリルアルコール;白蝋;グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレートおよびイソプロピルミリステート、続いてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、およびシクロメチコンを溶融および撹拌することによって油相を調製し、
b）精製水を加熱して水相を調製し、
c）ホモジナイゼーションの下で、工程（i）の油相を水相（ii）に、またはその逆に、添加することによってエマルジョンを調製し、
d）ジエチレングリコールモノエチルエーテル中にクロベタゾールプロピオネートの予め混合した溶液を溶解し、続いてBHTを添加し、ホモジナイズしてクロベタゾールプロピオネート溶液を得、
e）工程（iv）で得られたクロベタゾールプロピオネート溶液を工程（iii）で調製したエマルジョンに添加し、次いでホモジナイゼーションしてクリーム組成物を得る。

【０２７４】

実施例1：クロベタゾールプロピオネート（0.05％（w/w））クリーム：

【０２７５】

本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-Iに従って調製した。

【表ａ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.05
ステアリルアルコール	2
セチルアルコール	2
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	7.5
ラノリン	2
鉱油	5
ソルビトール溶液、70%	2
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	3
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２７６】

実施例2：クロベタゾールプロピオネート（0.025％（w/w））クリーム：

【０２７７】

本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-Iに従って調製した。

【表ｂ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.025
ステアリルアルコール	2
セチルアルコール	2
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	7.5
ラノリン	2
鉱油	5
ソルビトール溶液、70%	2
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	10
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２７８】
実施例3：クロベタゾールプロピオネート（0.025％（w/w））クリーム：
【０２７９】
本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-Iに従って調製した。
【表ｃ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.025
ステアリルアルコール	2
セチルアルコール	2
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	7.5
ラノリン	2
鉱油	5
ソルビトール溶液、70%	2
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	3
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２８０】
実施例4：クロベタゾールプロピオネート（0.025％（w / w））クリーム：
【０２８１】
本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-Iに従って調製した。

【表ｄ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.025
ステアリルアルコール	1.5
セチルアルコール	2.5
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	7.5
ラノリン	3
鉱油	4
ソルビトール溶液、70%	2
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	5
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２８２】

実施例5：クロベタゾールプロピオネート（0.025％（w/w））クリーム：

【０２８３】

本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-IIに従って調製した。

【表ｅ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.025
セトステアリルアルコール	3
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	6
白蝋	1
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	3
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
ミリスチン酸イソプロピル	10
シクロメチコン	5
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２８４】

実施例6：クロベタゾールプロピオネート（0.025％（w/w））クリーム：

【０２８５】

本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-IIに従って調製した。

【表ｆ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.025
セトステアリルアルコール	3
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	6
白蝋	1
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	10
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
ミリスチン酸イソプロピル	10
シクロメチコン	5
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２８６】

実施例7：クロベタゾールプロピオネート（0.05％（w/w））クリーム：

【０２８７】

本実施例の組成物は、以下の成分量を使用して製造方法-IIに従って調製した。

【表ｇ】

成分	パーセンテージ(w/w)
クロベタゾールプロピオネート	0.05
セトステアリルアルコール	3
グリセリルステアレートおよびPEG100ステアレート	6
白蝋	1
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	10
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
ミリスチン酸イソプロピル	10
シクロメチコン	5
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.4
精製水	100への適量

【０２８８】

実施例8：本発明の局所用組成物の物理的および化学的安定性評価：すべての組成物を試験中の色などの物理的変化について評価し、全ての組成物は試験を通してオフホワイトからホワイトクリームのままで、有意な変化を示さなかった。

実施例1、実施例2、実施例3、および実施例6の調製製剤を密閉容器に充填し、25℃および60％相対湿度（RH）、30℃および65％RH、40℃および、75％RHなどの様々な安定性試験条件に12ヶ月間曝し、様々な保存点での分析結果を表に示す。

【表１】

表 1

実施例 1

内訳	アッセイ	関連化合物 A	最高単一未知不純物	%全不純物
初期	98.2	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.7	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.7	ND	ND	0.0
2M 25°C/60%RH	100.4	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	99.4	ND	ND	0.0
3M 25°C/60%RH	99.6	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.6	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.0	ND	ND	0.0

実施例 2

内訳	アッセイ	関連化合物 A	最高単一未知不純物	%全不純物
初期	102.0	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.3	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.1	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	98.9	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	98.7	ND	ND	0.0
3M 25°C/60%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	96.3	ND	ND	0.0

実施例 3

内訳	アッセイ	関連化合物 A	最高単一未知不純物	%全不純物
初期	101.8	ND	0.14	0.19
1M 25°C/60%RH	103.3	ND	0.10	0.27
1M 30°C/65%RH	100.8	ND	0.09	0.19
1M 40°C/75%RH	100.4	ND	0.11	0.30
2M 30°C/65%RH	99.2	ND	0.182	0.309
2M 40°C/75%RH	99.0	ND	0.193	0.404
3M 25°C/60%RH	104.9	ND	0.17	0.40
3M 30°C/65%RH	102.4	ND	0.17	0.46

実施例 6

内訳	アッセイ	関連化合物 A	最高単一未知不純物	%全不純物
初期	102.9	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	101.9	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	101.3	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	102.3	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	101.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.3	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.5	ND	ND	0.0
6M 25°C/60%RH	99.9	-	ND	ND
6M 30°C/65%RH	99.1	-	ND	ND
6M 40°C/75%RH	98.4	-	ND	ND
12M 2-8°C	100.5	-	0.10	0.17
12M 25°C/60%RH	101.1	-	0.10	0.22
12M 30°C/65%RH	100.9	-	0.21	0.21

【０２８９】

実施例9：インビトロ溶出試験

【０２９０】

TEMOVATE E（登録商標）クリームに対する実施例3および実施例7からの薬物放出を示す比較インビトロ溶出プロファイル試験を実施した。 放出された薬剤の累積パーセンテージは、TEMOVATE E（登録商標）クリームと比較して、図1および2に示されている。 試験は以下のように行った。

【０２９１】

Franz拡散セルに、ドナー区画とレセプター区画との間に締め付けられた0.45μmのナイロン膜を取り付けた。レセプター媒体は、置換容量11.0mLの水とアセトン（容積比35:65）の混合物であり、2.0mLのサンプリング容量は、それぞれ30分、1、2、4、6、および8時間で採取され、 温度を32±0.5℃に維持した。 約200mgの製剤を膜上に均一に塗布した。ドナーコンパートメントは、PARAFILM（登録商標）（炭化水素ワックスおよびポリオレフィンブレンド）を用いて覆った。 高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、レセプター流体を薬物について分析した。

【０２９２】

実施例10：インビボ有効性試験

【０２９３】

UV紅斑試験は、局所的な薬剤の抗炎症作用の標準化された比較のための適切で許容される手順である。UV線量の正確な測定を可能にするために、UVに対する個々の感受性を決定し、続いて最小紅斑線量（MED）を決定するために軽度スケールを実施した。

【０２９４】

UV照射は1.5MEDを用いて実施し、30cm^2未満の皮膚表面を照射した。実施例に示す医薬組成物およびTEMOVATE E（登録商標）クリームを、UV暴露皮膚表面に約10mg/cm^2の用量で塗布した。 紅斑抑制の評価は、クロマメトリック測定によって決定される。

【０２９５】

TEMOVATE E（登録商標）クリームと比較した赤みおよびAUCの阻害率をそれぞれ図3および4に示す。

【０２９６】

いくつかの特定の形態の適用が図示され、説明されてきたが、本明細書に詳述された適用の様々な変更および組み合わせが、適用の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることは明らかであろう。

【０２９７】

実施例11：内分泌系に対する影響（視床下部-下垂体-副腎軸抑制試験）

【０２９８】

方法：これは、15日間、無作為化、多施設、複数用量、比較対照、オープンラベル試験であり、対象者は中等度から重度のプラーク乾癬を有する18歳以上であり、実施例5のクリームまたはTEMOVATE（登録商標）クリームのいずれかの処理に1：1の比に無作為に分けられた。これらの試験用製品は、顔、頭皮、鼠径部、腋窩および他の間擦性領域を除いた身体の全ての患部に1日あたり2回適用した。対象者は、最大使用暴露を達成するために20～50％の処理されたBSAを有していた。対象者は、ベースライン（1日目）、8日目、15日目および43日目（回復を確認するために必要な場合）スクリーニングに訪れた。疾患の重篤度の臨床的決定は、各来院時の重症度全体についてInvestigator Global Assessment（IGA）を用いて実施した。対象者は、スクリーニング訪問時（ベースラインより前少なくとも14日および28日以内）および15日目に、ACTH刺激試験（すなわち、コサイトトロピンi.v.またはi.m.注射）を用いてHPA軸機能について試験された。さらに、血清デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩(DHEAS）の血液サンプルを、HPA軸抑制の二次的尺度として、8日目のスクリーニング時および15日目のACTH刺激試験（プレ試験サンプル）時に採取した。スクリーニングACTH刺激試験の時点で、PK血液サンプルを採取してベースライン値（PKスクリーニングサンプル）を得た。 15日目に、対象者には、治療前PK血液サンプルを採取（0時間～15日目）してから60分まで、クリニックでの試験製品の最終投与を適用した

。次いで、試験製品の適用後1,3および6時間（±5分）にPK血液試料を採取した。

【０２９９】

治療レジメン：対象者は、試験訪問中の1日目から開始して15日間の適用の間に約12時間で試験製品（実施例5）を1日あたり2回投与した。 対象者は、顔、頭皮、鼠径部、腋窩および他の間擦性領域を除く全ての患部に試験製品を塗布した。目的用量は、1日あたり少なくとも5～7g（1ティースプーンのクリーム、1日あたり2回、20％BSA-3000cm^2で約1mg/cm^2で塗布）であった。すべてのベースラインの患部および新たに罹患した領域は、治癒したとしても、治験の終了まで治療された。分析研究者は患部を（原書類内に）マークし、各訪問時にマーキングを更新し、マーキングを使用して各訪問時に試験製品が適用される対象者を思い出させた。試験製品は患部に直接塗布され、穏やかに完全に擦り込まれる。 適用可能であれば、試験製品は入浴後に適用された。

【０３００】

IGAスコアの変化を、1日目、8日目、および15日目に評価した。IGAスコアの4から0-1への変化は、以下に示すように、治療において成功したと考えられた:

【表ｈ】

スコア	グレード	定義
0	なし	正常な皮膚のレベルを上回るプラークの上昇はない 残留した紅斑のない変色を有しうる 乾癬のスケールなし 紅斑なし
1	最小またはほぼクリア	以下のない： 正常な皮膚のレベルよりもきわめてわずかに上昇 淡い明るいピンク色 いくつかの病変を部分的に覆う一時的な非常に細かいスケール
2	マイルド	以下のない： 正常な皮膚のレベルより明確を除いてわずかにプラークの上昇 明るい赤色 いくつかの病変を部分的に覆う細かいスケール
3	中位	以下のない： 丸みを帯びたまたは勾配のあるエッジを備えたプラークへの明確な上昇 明確な赤色の着色 ほとんどの病変を部分的に覆うやや粗いスケール
4	重度/非常に重度	少なくとも1つ： 硬くて鋭いエッジを有するプラークへの顕著な上昇 濃い赤色 事実上すべての病変をほとんど覆い、粗い表面を有する粗く厚いスケール

【０３０１】

ACTH刺激試験

【０３０２】

スクリーニング来院時および15日目の来院時に、ACTH刺激試験（コサイトトロピンi.v.またはi.m.注射）を用いて被験体をHPA軸機能について試験した。HPA軸が15日目の来院時に抑制された場合、28日後（約43日目）に別の試験を実施して回復を確認した。ACTH刺激試験は、回復が確認されるまで（または抑制の原因が診断されるまで）約28日ごとに繰り

返した。 試験は午前7時から午前9時30分までの間に実施する必要がある。研究の対象者となるためには、スクリーニング訪問試験が正常でなければならない（刺激後30分で18μg/dLを超えるコルチゾールレベル）。15日目の試験は、スクリーニング訪問試験が実施された時間の1時間以内に実施されるべきである。

【０３０３】

血清DHEAS。血清DHEASの血液サンプルは、HPA軸抑制の二次的な尺度として、8日目のACTH刺激試験のスクリーニング時および15日目のACTH刺激試験（プレ試験サンプル）のスクリーニング時のACTH刺激試験時に採取された。

【０３０４】

実施例5の組成物では有意なHPA軸抑制は認められなかったことが観察される。HPA抑制試験の結果は、TEMOVATE（登録商標）（クロベタゾールプロピオネート）クリーム0.05％（w/w）と比較して、この有害作用の可能性がはるかに低いことを示した。治療有効性に関して、実施例5およびTEMOVATE（登録商標）は、効力（IGAスコア）が同様またはほぼ同一であり、HPA軸抑制に関して、実施例5は、TEMOVATE（登録商標）クリームと比較して臨床的に有意なHPA軸抑制を示さなかった。

【０３０５】

結論：

【０３０６】

要約すると、対象者の約50％が「軽度」に、13.6％が「中等度、重度/非常に重度の状態から最小またはほぼクリア状態」に移行したTEMOVATE（登録商標）クリームによる15日間の治療と比較して、実施例5の組成物での15日間の処理の終了時に、約50％の対象者が「中等度、重度/非常に重度」から「軽度」に、および約16.7％が「最小またはほぼクリア状態」に移行した。

【０３０７】

表2（実施例5-クロベタゾール0.025％（w/w）クリームおよびTEMOVATE（登録商標）-クリーム0.05％（w/w））に記載された有効性評価に基づき、両組成物は、同様またはほぼ同一の治療効果を示した。

【０３０８】

HPA軸抑制の結果（表3および表4）に関して、本発明の組成物（実施例5）は、全対象者の約12.5％がHPA抑制を有すること、すなわち、24人中3人がHPA軸 抑制剤であることを示し、一方、TEMOVATE（登録商標）クリームは、全対象者の約36.4％がHPA軸抑制を有すること、すなわち、22人中8人がHPA軸抑制を有していたことを示した。TEMOVATE（登録商標）のクロベタゾールの平均血漿レベルは、実施例5のそれに比べて約2.5倍であり、実施例5の組成物による全身暴露がはるかに低く、クロベタゾールの平均処理後血漿レベルは実施例5の組成物で有意に低かった(表7）。

【０３０９】

HPA軸抑制のある対象者は、HPA軸抑制のない対象者の平均血漿クロベタゾールレベルの約3倍を超え、より高い曝露がより多くのHPA軸抑制をもたらすことを立証した（表8）。

【０３１０】

表3はACTH刺激試験の結果を示し、表5および6はHPA軸抑制中の血清DHEASレベルを示す。

【表２】

表 2:効能分析:分析研究者の全体的評価（IGA）-実施例 5 対 TEMOVATE（登録商標）クリーム

試験薬	条件レベル	1 日目 No. (%)	8 日目 No. (%)	15 日目 No. (%)
実施例 5 (対象者数=24)	なし	0(0)	0(0)	0(0)
	最小またはほぼクリア	0(0)	1(4.2)	4(16.7)
	マイルド	0(0)	6(25)	12(50)
	中位	19(79.2)	16(66.7)	7(29.2)
	重度/非常に重度	5(20.8)	1(4.2)	1(4.2)
TEMOVATE (登録商標) (対象者数=22)	なし	0(0)	0(0)	1(4.5)
	最小またはほぼクリア	0(0)	1(4.5)	3(13.6)
	マイルド	0(0)	6(27.3)	11(50)
	中位	15(68.2)	13(59.1)	7(31.8)
	重度/非常に重度	7(31.8)	2(9.1)	0(0)

【表３】

表 3:ACTH 刺激試験結果（血清コルチゾールレベルを ug/dL で示す）

研究訪問:タイムポイント	統計	実施例 5	TEMOVATE(登録商標)クリーム
スクリーニング:刺激前	N	24	22
	平均±SD	11.65 ± 5.392	12.43 ± 4.641
	中央値	11.45	13.15
スクリーニング:刺激後	N	24	22
	平均±SD	24.42 ± 2.912	26.12 ± 3.938
	中央値	24.3	25.3
15 日目:刺激前	N	24	22
	平均±SD	10.94 ± 6.247	9.11 ± 6.596
	中央値	8.95	7.9
15 日目:刺激後	N	24	22
	平均±SD	23.07 ± 5.942	20.38 ± 6.490
	中央値	23.65	20

【表４】

表 4:HPA 軸抑制（ACTH 刺激試験）の結果

	実施例 5	TEMOVATE(登録商標)クリーム
HPA 抑制*%	12.5	36.4
対象者の総数	24	22
HPA 抑制のある対象者数	24 の対象者から 3	22 の対象者から 8
適用用量（パーセンテージ）	0.025% (w/w)	0.05% (w/w)

- HPA 抑制は、刺激後 30 分でコルチゾールレベル≦18.00μg/dL と考慮される

【表５】

表 5:血清 DHEAS 濃度（ug/dL）

研究訪問	統計	実施例 5	TEMOVATE(登録商標)クリーム
スクリーニング	N	24	22
	平均±SD	176.9 ± 97.26	135.6 ± 91.51
	中央値	174.5	116.5
8 日目	N	24	22
	平均±SD	169.6 ± 97.68	122.9 ± 120.47
	中央値	187.5	90
スクリーニングから 8 日目までの絶対的な変化	N	24	22
	平均±SD	7.3 ± 33.20	12.7 ± 71.53
	中央値	4	24.5
スクリーニングから 8 日目までの変化率	N	23	22
	平均±SD	6.83 ± 28.261	19.70 ± 39.739
	中央値	2.53	24.77
15 日目	N	24	22
	平均±SD	148.8 ± 80.31	114.7 ± 100.76
	中央値	168.5	82
スクリーニングから 15 日目までの絶対的な変化	N	24	22
	平均±SD	28.1 ± 52.73	20.9 ± 60.25
	中央値	22	26
スクリーニングから 15 日目までの変化率	N	23	22
	平均±SD	11.04 ± 26.966	21.62 ± 46.406
	中央値	16.13	28.4

【表６】

表 6:HPA 軸抑制の対象者状態による血清 DHEAS 濃度（ug/dL）

研究訪問	統計	HPA 軸抑制有	HPA 軸抑制無
8 日目	N	11	35
	平均±SD	111.5 ± 86.83	158.5 ± 115.74
	中央値	83	130
スクリーニングから 8 日目までの絶対的な変化	N	11	35
	平均±SD	36.3 ± 25.12	1.6 ± 58.61
	中央値	34	7
スクリーニングから 8 日目までの変化率	N	11	34
	平均±SD	34.72 ± 29.699	6.13 ± 33.476
	中央値	29.66	9.37
15 日目	N	11	35
	平均±SD	74.1 ± 61.58	150.9 ± 91.97
	中央値	54	140
スクリーニングから 15 日目までの絶対的な変化	N	11	35
	平均±SD	73.7 ± 41.62	9.2 ± 51.05
	中央値	62	20
スクリーニングから 15 日目までの変化率	N	11	34
	平均±SD	54.78 ± 20.228	3.73 ± 33.363
	中央値	52.54	13.8

【表７】

表 7:クロベタゾールプロピオネート（pg/mL）の血漿濃度

訪問:タイムポイント	統計	実施例 5	TEMOVATE(登録商標)クリーム
スクリーニング	N	24	22
	平均±SD	0.000 ± 0.0000	2.040 ± 9.5663
	中央値	0	0
15 日目:治療前(0 時間)	N	24	22
	平均±SD	50.651 ± 96.0016	130.735 ± 146.1732
	中央値	27.97	81.1
15 日目:1 時間	N	23	22
	平均±SD	60.919 ± 142.7070	166.949 ± 183.3209
	中央値	31.42	115.735
15 日目:3 時間	N	24	21
	平均±SD	50.445 ± 71.1675	156.968 ± 144.6841
	中央値	28.09	128.36
15 日目:6 時間	N	24	21
	平均±SD	58.825 ± 99.1553	146.324 ± 131.2930
	中央値	30.325	125.86
治療後の平均	N	22	22
	平均±SD	56.339 ± 104.6688	152.458 ± 140.8674
	中央値	29.45	131.54

【表８】

表 8:HPA 軸抑制の対象者状態によるクロベタゾールプロピオネート（pg/mL）の血漿濃度

訪問:タイムポイント	統計	HPA 軸抑制有	HPA 軸抑制無
スクリーニング	N	11	35
	平均±SD	0.000 ± 0.0000	1.282 ± 7.5844
	中央値	0	0
15 日目:治療前(0 時間)	N	11	35
	平均±SD	195.691 ± 150.7514	55.406 ± 100.3403
	中央値	136.49	26.23
15 日目:1 時間	N	11	34
	平均±SD	210.873 ± 196.2904	81.012 ± 151.2306
	中央値	155.88	31.73
15 日目:3 時間	N	11	34
	平均±SD	200.668 ± 126.0445	67.637 ± 103.9073
	中央値	195.45	33.185
15 日目:6 時間	N	11	34
	平均±SD	205.386 ± 147.4279	65.451 ± 91.5422
	中央値	178.05	36.26
治療後の平均	N	10	34
	平均±SD	217.123 ± 153.7979	71.244 ± 106.0424
	中央値	185.565	31.74

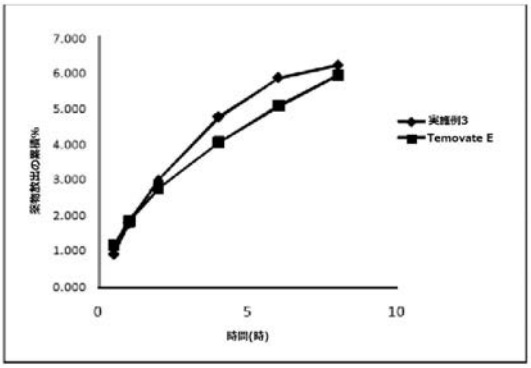
【０３１１】

いくつかの特定の形態の適用が図示され説明されてきたが、本明細書に詳述された適用の様々な変更および組み合わせが、適用の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることは明らかである。

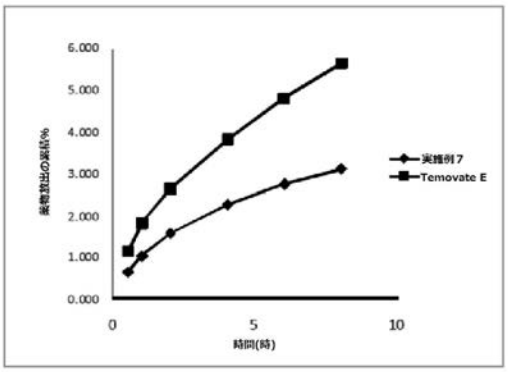
【０３１２】

個々の刊行物、特許、または特許出願が、具体的かつ個別に参照により組み込まれると示されているかのような同じ範囲で、本明細書中で言及されるすべての刊行物、特許および特許出願は、参照により本明細書に援用される。

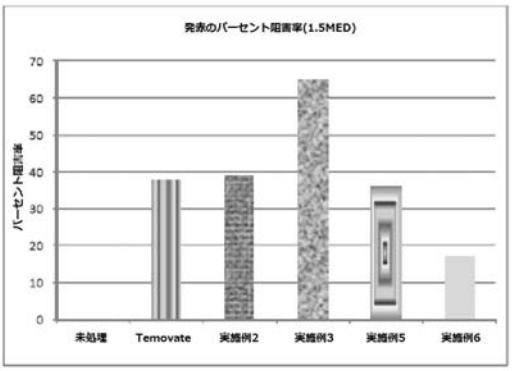
【図１】



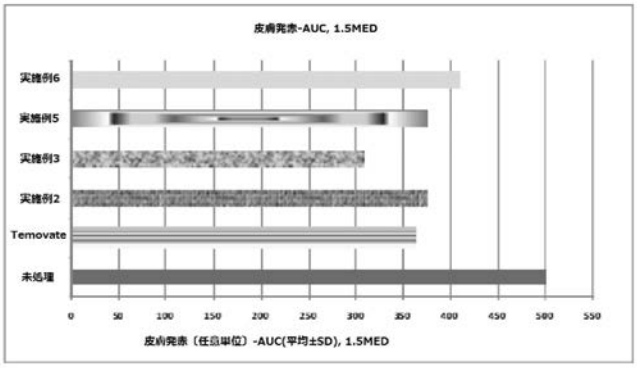
【図２】



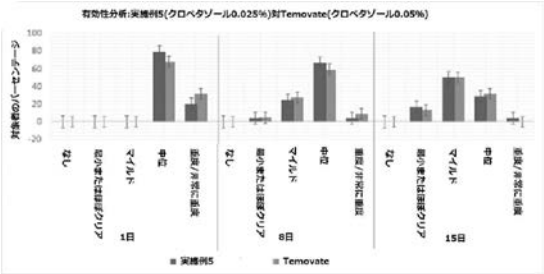
【図３】



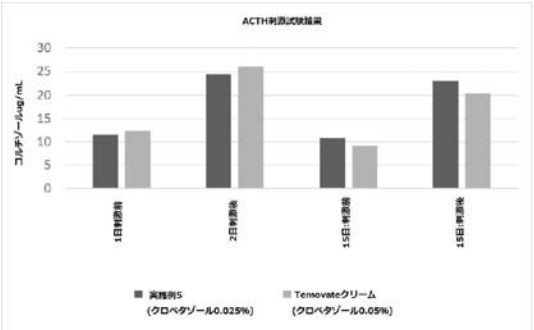
【図４】



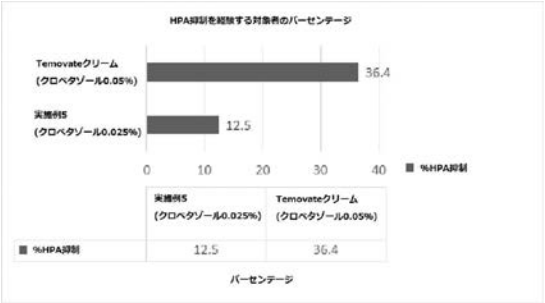
【図５】



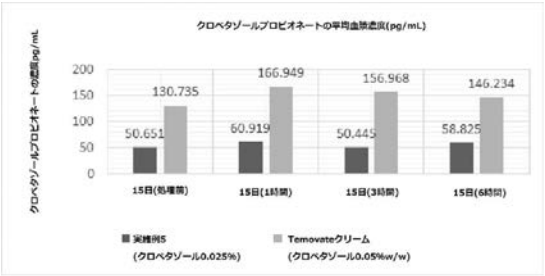
【図６】



【図７】



【図８】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/022194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/107 A61K31/573
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/053007 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; ROY SUNILENDU BHUSHAN [IN]; KOTHARI JAY SH) 26 April 2012 (2012-04-26) claims 1, 5, 14, 16, 18; examples 1-3	1-7,9-18
X	WO 2006/115987 A2 (DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES [US]; DERMALOGIX PARTNERS INC; DOW GORDON) 2 November 2006 (2006-11-02) page 5; claims	1-7,9-18
X	WO 2006/005845 A1 (GALDERMA SA [CH]; WILLCOX NATHALIE [FR]; ORSONI SANDRINE [FR]; MALLARD) 19 January 2006 (2006-01-19) claims; examples 4-6	1-7,9-18
X	CN 102 526 070 A (UNIV NORTHWEST A&F) 4 July 2012 (2012-07-04) claims; examples 1-2, 4-8	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 June 2016	22/07/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Couckuyt, Philippe

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/022194

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012053007 A1	26-04-2012	US 2013273172 A1	17-10-2013
		WO 2012053007 A1	26-04-2012
WO 2006115987 A2	02-11-2006	AU 2006241285 A1	02-11-2006
		BR PI0608334 A2	01-12-2009
		CA 2607434 A1	02-11-2006
		CN 101208096 A	25-06-2008
		DK 1885373 T3	10-08-2015
		EP 1885373 A2	13-02-2008
		ES 2539634 T3	02-07-2015
		JP 2008539236 A	13-11-2008
		KR 20080047312 A	28-05-2008
		KR 20110108426 A	05-10-2011
		PT 1885373 E	10-09-2015
		SI 1885373 T1	31-03-2016
		US 2006239929 A1	26-10-2006
		US 2014148426 A1	29-05-2014
		WO 2006115987 A2	02-11-2006
		ZA 200709327 A	28-01-2009
WO 2006005845 A1	19-01-2006	AU 2005261572 A1	19-01-2006
		BR PI0510842 A	27-11-2007
		CA 2567742 A1	19-01-2006
		CN 1968703 A	23-05-2007
		DE 602005003579 T2	23-10-2008
		EP 1765356 A1	28-03-2007
		ES 2299077 T3	19-04-2011
		FR 2871697 A1	23-12-2005
		JP 2008502664 A	31-01-2008
		KR 20070024605 A	02-03-2007
		US 2005281750 A1	22-12-2005
		WO 2006005845 A1	19-01-2006
CN 102526070 A	04-07-2012	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100166936
弁理士 稲本 潔
(74)代理人 100174883
弁理士 冨田 雅己
(72)発明者 カンダヴィッリ, サティーシュ
アメリカ合衆国、ニュージャージー ０８５３６、プレインスボロ、フォックス ラン ドライブ ４１２
(72)発明者 ボンマガニ, マドゥスダン
インド、ハイデラバード ５００ ０７２、クカットパリー、サンギースナガー、サイラム ニラヤム、フラット ＃４０４
(72)発明者 ナラモス, ヴィジェンドラ
アメリカ合衆国、ニュージャージー ０７９２０、バスキング リッジ、リヴィア ロード ４
(72)発明者 オクム, フランクリン
アメリカ合衆国、カリフォルニア ９４６１１、オークランド、ピエモント アベニュー ４０９６
(72)発明者 チャリ, アマラヴォヤル ラーガヴ
アメリカ合衆国、ニュージャージー ０７０８７、ユニオン シティ、マウンテン ロード ３８０、アパートメント １７１３

Ｆターム(参考) 4C076 AA17 BB31 CC20 DD09 DD09F DD34 DD34A DD37 DD37G DD37S
DD38 DD38A DD45 DD45R DD46 DD46F EE23 EE23F EE23N EE55
EE55A FF11 FF16 FF17 FF31 FF34 FF36 FF63 FF67
4C086 AA01 AA02 DA10 GA16 MA01 MA03 MA04 MA05 MA63 NA03
NA06 NA12 ZA89 ZC08