

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-180701

(P2015-180701A)

(43) 公開日 平成27年10月15日(2015.10.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	

審査請求 有 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-140300 (P2015-140300)	(71) 出願人	513277005
(22) 出願日	平成27年7月14日 (2015.7.14)		インフラマトリー・レスポンス・リサーチ
(62) 分割の表示	特願2013-515486 (P2013-515486) の分割		・インコーポレイテッド
原出願日	平成23年6月15日 (2011.6.15)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・931
(31) 優先権主張番号	61/355,520		11・サンタ・バーバラ・ホリスター・ア
(32) 優先日	平成22年6月16日 (2010.6.16)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		(72) 発明者	ブルース・チャンドラー・メイ
			アメリカ合衆国・カリフォルニア・931
			11・サンタ・バーバラ・ホリスター・ア
			ヴェニュー・5333・#208

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インフルエンザ、一般的な感冒および炎症の治療におけるレボセチリジンおよびモンテルカストの使用

(57) 【要約】

【課題】本発明の目的は、インフルエンザ、一般的な感冒、急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症を治療するための、根底にある病理的機構のうちの1つまたは複数に対処する治療的手法を提供することである。

【解決手段】本発明の目的は、有効濃度のレボセチリジンおよびモンテルカストを、必要とする患者に送達するための方法および製剤によって達成される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

レボセチリジンとモンテルカストの組合せを含む、ウイルス感染の持続時間を短縮するための医薬。

【請求項 2】

前記ウイルス感染が、ライノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、およびメタニューモウイルスまたはエプスタイン・バーウイルスからなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項1に記載の医薬。

【請求項 3】

前記ウイルス感染が、インフルエンザである、請求項1に記載の医薬。

【請求項 4】

前記ウイルス感染が、一般的な感冒である、請求項1に記載の医薬。

【請求項 5】

レボセチリジンとモンテルカストが、ウイルス感染の症状の発症時に使用されるものである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

レボセチリジンとモンテルカストが、逐次的に使用されるものである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

レボセチリジンとモンテルカストが、実質的に同時に使用されるものである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

ステロイドを更に含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

レボセチリジンとモンテルカストが、経口経路、経腸経路、静脈内経路、腹腔内経路、吸入経路、筋肉内経路および皮下経路から選択される送達経路を介して使用するために独立して製剤化されている、請求項1から8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

レボセチリジンとモンテルカストが、同じ送達経路を介して使用するために製剤化されている、請求項1から9のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2010年6月16日に出願された米国仮特許出願第61/355,520号の優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

インフルエンザは、気道の急性炎症ならびに発熱、悪寒、筋肉痛、および衰弱を特徴とする急性伝染性ウイルス感染症を含み得る。インフルエンザは、一般に急性炎症、発熱および呼吸器合併症を特徴とする家畜動物の種々のウイルス感染症の任意のものも含み得る。インフルエンザほど重篤ではないが、200超の異なるウイルスによって引き起こされ得る一般的な感冒は、頭部および胸部のうっ血を含み得る。

【0003】

インフルエンザと戦うための典型的な試みでは、ワクチンを使用する。残念ながら、これは、ウイルスを、ヒトの体に対するそれらの主要な出入り口である鼻および喉においては攻撃しない。さらに、新型ウイルス株のためには新しいワクチンが必要であり、それは容易に大規模化できない。毎年、ワクチンはひと握りのインフルエンザ株に対してのみ創出され、人は包括的なインフルエンザ防御を受けずにいる；パンデミックに応じてワクチ

10

20

30

40

50

ンが創出されるのに6カ月の遅れがあると推定される。さらに、ワクチンは、鶏卵またはチメロサルに対するアレルギーを有する人、インフルエンザワクチン接種に重篤な反応をしたことがある人、インフルエンザワクチンを受けてから6週間以内にギラン・バレー症候群(GBS)を発生した人、6カ月齢未満の小児、および中程度～重篤な発熱を伴う疾病を有する人には使用できない。

【0004】

インフルエンザと戦うための他の試みでは、M2チャネル遮断薬およびノイラミニダーゼ阻害剤(例えば、Tamiflu(登録商標)およびRelenza(登録商標))が使用されている。残念ながら、インフルエンザの既存の治療薬、例えば、プロトタイプノイラミニダーゼ阻害剤、オセルタミビル(Tamiflu(登録商標))は、インフルエンザの患者における下気道感染症の発生率を低下させることは示されていない。さらに、ザナミビル(Relenza(登録商標))は、呼吸器または心臓の基礎疾患がある患者または7歳未満の患者において適応ではない。「結論として、ノイラミニダーゼ阻害剤は、他の点では健康な成人におけるインフルエンザの症状に対してそれほど大きな有効性を有さない。ノイラミニダーゼ阻害剤は、季節性インフルエンザの症状を軽減するためには任意のものであるとみなすことができる」。Cochrane review article: Jefferson Tら Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. BMJ 8 2009年12月;339巻:b5106頁。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

20

【非特許文献1】Cochrane review article: Jefferson Tら、Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. BMJ 8 2009年12月;339巻:b5106頁

【非特許文献2】Kloepfer KMら、Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. Annals Allergy Asthma Immunology. 2011年;106巻:252～257頁

【非特許文献3】Bisgaard, H.ら、Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008年;178巻:854～860頁

【非特許文献4】Proesmans, M.ら、Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis, Acta Paediatr. 2009年;98巻:1830～34頁

30

【非特許文献5】Sears, M.R.およびJohnston, N.W., Understanding the september asthma epidemic. J. Allergy Clin. Immunol. 2007年;120巻:526～29頁

【非特許文献6】Bacharier, L.B.ら、Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2008年;122巻:1127～35頁

【非特許文献7】DiLorenzo Gら、Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004年;114巻:619～25頁

40

【非特許文献8】Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006年11月;S20

【非特許文献9】Fokkens Wら、EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy, 2005年;60巻、583～601頁

【非特許文献10】Fokkens. Wら、European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2007年;20巻、1～136頁

【非特許文献11】Casale Mら、Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy-Drug Targets 2011年、10巻、158～163頁

【非特許文献12】Eccles R. Understanding the symptoms of the Common Cold and in

50

fluenza.Lancet infectious Diseases 2005年;5巻(11号):718~725頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

インフルエンザ、一般的な感冒、急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症を治療するための、根底にある病理的機構のうちの1つまたは複数に対処する治療的手法の重要なまだ対処されていない必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態は、インフルエンザ、一般的な感冒および急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症を治療するための方法、製剤およびキットを対象とする。方法および製剤としては、これらに限定されないが、有効濃度のレボセチリジンおよびモンテルカストを、それを必要とする患者に送達するための方法および製剤が挙げられる。方法および製剤は、患者に薬物送達をもたらす従来の放出要素および/または改変された放出要素を含んでよい。

10

【0008】

いくつかの実施形態では、治療方法、製剤およびキットは、例えば、毎日投与するための、レボセチリジンおよびモンテルカストを別々の層に含む二層錠を含んでよい。あるいは、薬剤のそれぞれを別々に投与できる(1日当たり、夜にレボセチリジン1錠およびモンテルカスト1錠)。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症の治療のために、レボセチリジンとモンテルカストの組合せを、単一の製剤としてか、または別々の製剤として、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、または15日間にわたって投与できる。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、上気道感染症(URI)、例えば、一般的な感冒またはインフルエンザであってよい。二層錠または別々の錠剤は、指示、投与説明および注意を含む説明書とともに、治療過程の7~10日間にわたって供給されるプリスターパックで包装することができる。いくつかの実施形態では、慢性炎症を治療するために、レボセチリジンとモンテルカストの組合せを、二層錠などの単一の製剤としてか、または、別々の製剤として、およそ15日間、20日間、30日間、60日間、90日間、120日間、150日間、180日間、210日間、240日間、270日間、300日間、330日間、360日間またはそれ以上の日数にわたり投与できる。二層錠または別々の錠剤は、指示、投与説明および注意を含む説明書とともに、治療過程の30日間にわたって供給されるプリスターパックで包装することができる。

20

30

【0009】

いくつかの実施形態では、インフルエンザを治療する方法は、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0010】

いくつかの実施形態では、インフルエンザを治療する方法は、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0011】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

40

【0012】

別の態様では、本実施形態は、個体におけるインフルエンザの症状を軽減する方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体を、ロイコトリエン受容体活性に拮抗し、またヒスタミン受容体を遮断するように治療するステップとを含む方法に関する。

【0013】

別の態様では、本実施形態は、個体におけるインフルエンザの症状の持続時間を減らす

50

方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体を、ロイコトリエン受容体活性に拮抗し、またヒスタミン受容体を遮断するように治療するステップとを含む方法に関する。

【0014】

いくつかの実施形態では、一般的な感冒を治療する方法は、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0015】

いくつかの実施形態では、一般的な感冒を治療する方法は、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

10

【0016】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0017】

別の態様では、本実施形態は、個体における一般的な感冒の症状を軽減する方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体を、ロイコトリエン受容体活性に拮抗し、またヒスタミン受容体を遮断するように治療するステップとを含む方法に関する。

20

【0018】

別の態様では、本実施形態は、個体における一般的な感冒の症状の持続時間を減らす方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体を、ロイコトリエン受容体活性に拮抗し、またヒスタミン受容体を遮断するように治療するステップとを含む方法に関する。

【0019】

いくつかの実施形態は、IgE媒介性炎症を治療する方法に関する。

【0020】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0022】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0023】

いくつかの実施形態は、非IgE媒介性炎症を治療する方法に関する。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0025】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0026】

50

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0027】

いくつかの実施形態は、非IgE媒介性炎症とIgE媒介性炎症の混合型を治療する方法に関する。

【0028】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0030】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0031】

いくつかの実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎を治療する方法に関する。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0033】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0034】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

30

【0035】

さらに別の態様では、本実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の個体におけるポリープおよび/または粘膜の疾患もしくは炎症のサイズおよび/または数を減らす方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体を、ヒスタミン受容体を遮断し、また、ロイコトリエン受容体活性に拮抗するように治療するステップとを含む方法に関する。

【0036】

さらに別の態様では、本実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の個体におけるポリープおよび/または粘膜の疾患もしくは炎症のサイズおよび/または数を減らす方法であって、それを必要とする個体を同定するステップと、その個体をレボセチリジンおよびモンテルカストで治療するステップとを含む方法に関する。

40

【0037】

いくつかの実施形態は、急性細菌性鼻副鼻腔炎(ABRS)を治療する方法に関する。

【0038】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0039】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および

50

第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0040】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0041】

いくつかの実施形態は、鼻ポリーブを伴わない慢性鼻副鼻腔炎(CRSsNP)を治療する方法に関する。

【0042】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0043】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0044】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0045】

いくつかの実施形態は、鼻ポリーブを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRSwNP)を治療する方法に関する。

【0046】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0047】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0048】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0049】

いくつかの実施形態は、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎(AFRS)を治療する方法に関する。

【0050】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物は抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物はロイコトリエン受容体アンタゴニストである。

【0051】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0052】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第

10

20

30

40

50

1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

【0053】

いくつかの実施形態は、個体における細菌感染症を治療する方法であって、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、第1の化合物が抗ヒスタミン薬であり、第2の化合物がロイコトリエン受容体アンタゴニストである方法に関する。

【0054】

いくつかの実施形態では、上記方法の治療するステップは、個体に第1の化合物および第2の化合物を投与するステップを含み、ここで、第1の化合物はレボセチリジンであり、第2の化合物はモンテルカストである。

【0055】

いくつかの実施形態では、第1の化合物および第2の化合物をほぼ同時に投与する。他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の前に投与する。さらに他の実施形態では、第1の化合物を第2の化合物の後に投与する。

10

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】ステロイドモデル経路を利用したレボセチリジンおよびモンテルカストの提唱された抗炎症作用機構を示す図である。

【図2】鼻ポリープを伴わない慢性鼻副鼻腔炎(CRSsNP)を示す90歳の男性の鼻および副鼻腔の中間面を通して撮ったデジタルX線CT画像である(実施例5を参照されたい)。図2Aおよび図2Bは、治療前に撮ったCT画像を示す。図2Cおよび図2Dは、併用薬剤、レボセチリジン
20

プラスモンテルカストを用いた療法の3週間半後に撮ったCT画像を示す。

【図3A】味覚および嗅覚の喪失として顕在化した鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRS
wNP)の77歳の女性患者の治療過程中に撮った内視鏡写真である(実施例6を参照されたい)。ゼ口時間において撮った内視鏡写真を示し、左鼻腔内(6~10時)および左上顎(3時)の慢性的に炎症を起こした過形成粘膜を伴うポリープが示されている。

【図3B】味覚および嗅覚の喪失として顕在化した鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRS
wNP)の77歳の女性患者の治療過程中に撮った内視鏡写真である(実施例6を参照されたい)。レボセチリジンプラスモンテルカストの併用療法を開始した4カ月後に撮った内視鏡写真を示す。

【図3C】味覚および嗅覚の喪失として顕在化した鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRS
wNP)の77歳の女性患者の治療過程中に撮った内視鏡写真である(実施例6を参照されたい)。レボセチリジンプラスモンテルカストの併用療法を開始した10カ月後に撮った内視鏡写真を示す。

20

30

【発明を実施するための形態】

【0057】

本実施形態は、急性炎症、亜急性炎症および慢性炎症を治療するための医薬としてのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。いくつかの実施形態は、非IgE媒介性炎症、IgE媒介性炎症、および/または非IgE媒介性炎症とIgE媒介性炎症の混合型を治療するためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。従来のアレルギー性鼻炎はIgE媒介性疾患であり、喘息患者の70~80%に至るまでがアレルギー性鼻炎も有する(アトピー性喘息)。レボセチリジンとモンテルカストを組み合わせることで、インフルエンザ、一般的な感冒、アレルギー性鼻炎、急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症の治療において相乗効果および予想外に優れた結果が示される。さらに、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、多くの既存の治療プロトコールと併せて安全に使用できる。

40

【0058】

レボセチリジンは、抗ヒスタミン薬であり、モンテルカストは、ロイコトリエン受容体アンタゴニストである。本明細書に記載の通り、レボセチリジンとモンテルカストの相乗作用により、疾患過程の経過が短縮され、それにより、罹患率および死亡率が低下する。この併用療法により、症状/副作用/疾患過程自体の回復から生活の質も改善することがで

50

き、また、医療費を減少させることができる。この相乗効果は、非IgE媒介性炎症および非IgE媒介性炎症とIgE媒介性炎症の混合型を治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用において観察され得る。特定の理論に縛られることを望むものではないが、非IgE媒介性反応は、少なくとも部分的に、レボセチリジンとモンテルカストの両方が、炎症の特徴と考えられる、白血球である好酸球の遊走に影響を及ぼすという事実と関連し得る。

【0059】

レボセチリジンは強力なH1-抗ヒスタミン薬であり、主に肥満細胞および好塩基球の表面上のH1受容体を下方制御して、アレルギー性鼻炎の主症状：くしゃみ、鼻漏、鼻閉、口蓋の痒みおよび痒く赤い涙目を引き起こすIgE媒介性のヒスタミンの放出を遮断することによって作用する。レボセチリジンは、0.9時間という短時間で血漿レベルがピークに達し、40時間という短時間で定常状態のレベルになり、分布容積が0.4L/kgと低く、酸性のpHにおいて(多くの急性の炎症性疾患の状態は生理的pHが低いアシドーシスを伴う)、受容体親和性が第1世代のメピラミンに対して5倍に増強されている。レボセチリジンの24時間の受容体占有率は約75%であり、市販の抗ヒスタミン薬の中で最高である。第2世代の抗ヒスタミン薬の受容体占有率は、皮内丘疹および発赤試験における薬力学的活性およびアレルギー攻撃チャンパー試験における効力と相関すると思われる。レボセチリジンは、米国において、通年性アレルギー性鼻炎および慢性特発性蕁麻疹の治療に関して、6カ月齢に至るまで認可されている。

10

【0060】

レボセチリジンは、ヒスタミン誘導性の丘疹および発赤のデータにより、5つの最新世代の抗ヒスタミン薬の中で最も強力であると客観的に認められている。例えば、1日当たり5mgのレボセチリジンは、米国において一般に処方される用量である1日当たり180mgのフェキソフェナジンよりも有効である。ヨーロッパでは、成人の用量は1日当たり120mgである。レボセチリジンは、フェキソフェナジンよりも分布容積が低く、炎症を起こした状態(低pH)におけるヒスタミン受容体親和性が高く、生理的な用量での24時間における受容体占有率が高い。対応する値をTable 1(表1)中に示す。

20

【0061】

【表1】

30

表I
フェキソフェナジンとレボセチリジンの比較

	フェキソフェナジン	レボセチリジン
Vd-L/kg	5.6 L/kg	0.4 L/kg
酸性の pH における受容体親和性	2 倍に増大	5 倍に増大
24 時間時点におけるヒスタミン受容体占有率	~25%	~75%
定常状態のレベル	3 日	40 時間

40

【0062】

レボセチリジンは、ヒトライノウイルス力価をin vitroでlog-2減少させる。特定の理論に縛られず、細胞の作用機構は、細胞内のタンパク質複合体NF-kB(核因子カッパB)の活性化の提唱された低下であり、今度はそれがI-CAM-1の低下に関与する。I-CAM-1は、膜貫通タンパク質であり、ヒトライノウイルスの細胞への侵入門であると見られている。ライノウイルスは、急性喘息の症例の約50%において見いだすことができ、「一般的な感冒」の症例の30~50%に関与している。ウイルス力価の1logの低下が、症状の改善と関連するようにそれぞれ独立に決定されている。さらに、レボセチリジンは、好酸球の遊走を減少させること、ならびに炎症性介在物質であるIL-4、IL-6、およびIL-8を減少させることが

50

示されている。IL-6はシグナル伝達タンパク質であり、発熱、外傷に対する体の反応、およびアレルギー反応の急性期(即時相)を部分的に調節する。

【0063】

モンテルカストはロイコトリエン受容体アンタゴニストであり、CysLT1受容体に高い親和性および選択性で結合して、ロイコトリエンLTD4の生理的な作用を阻害することによって作用する。ロイコトリエンは脂肪性のシグナル伝達分子であり、その効果としては、炎症過程に伴う気道浮腫、平滑筋収縮および細胞の活性の変更が挙げられる。ロイコトリエンの過剰産生は、喘息およびアレルギー性鼻炎における炎症の主要な原因である。システイニルロイコトリエン(LTC4、LTD4、LDE4)はアラキドン酸代謝産物である。これらのロイコトリエンは、肥満細胞および好酸球を含む種々の細胞から放出される。これらは、ヒト気道内ならびに好酸球および特定の骨髄幹細胞を含む他の炎症促進性細胞上の受容体に結合する。システイニルロイコトリエンは、喘息およびアレルギー性鼻炎の病態生理と互いに関係づけられている。

10

【0064】

ロイコトリエンD₄は、気道平滑筋の収縮に関してシステイニルロイコトリエンの中で最も強力である。CysLT₁などのロイコトリエン受容体は、呼吸樹の細胞全体を通して(気道平滑筋細胞および気道マクロファージを含む)、ならびに体内の他の炎症促進性細胞、特に好酸球および特定の骨髄幹細胞上に見いだされる。ロイコトリエンには、好酸球、樹状細胞およびT細胞の動員を促進する機能もある。好酸球浸潤は、一部の当局により炎症の特徴であるとみなされている。

20

【0065】

モンテルカストは、米国において、通年性アレルギー性鼻炎、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、および運動誘発性気管支痙攣の治療に関してFDAに認可されている。モンテルカストは、実験的なライノウイルス感染によって引き起こされる喘息の制御または感冒の症状スコアの改善には効力がないことが示されている。Kloepfer KMら、Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Annals Allergy Asthma Immunology*. 2011年;106巻:252~257頁を参照されたい。レボセチリジンとは異なり、モンテルカストを用いて治療された、ライノウイルスに感染している個体においてウイルスの排出の減少は観察されず、報告された感冒の症状スコアは、プラセボ処置された個体と比較して有意差はなかった。二次的な転帰の分析は、モンテルカストが、一般的な感冒感染症によって引き起こされる肺機能の低下および痰中好酸球の増加を防ぎ得ることを示唆している。回復期の間、痰中好酸球のパーセンテージはプラセボ群では上昇したが、一方モンテルカスト群ではベースライン値のままであった。さらに、モンテルカストで治療された患者では呼気流のピークは低下しなかった。他の試験により、モンテルカスト治療には、急性呼吸器合胞体ウイルス性細気管支炎の患者の呼吸器の症状に対する効果がないことが示された。Bisgaard, H.ら、Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008年;178巻:854~860頁; およびProesmans, M.ら、Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis, *Acta Paediatr.* 2009年;98巻:1830~34頁を参照されたい。しかし、いくつかの試験により、穏やかなアレルギー性喘息の小児において、モンテルカストを用いた治療により喘息症状の悪化および不定期の往診の日数が減少し、上気道疾病の最初の徴候時に施した際に喘鳴が再発した小児における症状が僅かに軽減したことが示されている。Sears, M.R.およびJohnston, N.W., Understanding the September asthma epidemic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007年; 120巻:526~29頁; Bacharier, L.B.ら、Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008年; 122巻:1127~35頁を参照されたい。

30

40

【0066】

モンテルカストは、第2世代の抗ヒスタミン薬であるレボセチリジンと同様に、2日未満

50

で定常状態のレベルに到達する。他の現在利用可能なロイコトリエン修飾因子であるジレウトンおよびザフィルルカストとは異なり、肝機能検査の常套的なモニタリングは必要ない。ワルファリン、テオフィリン、ジゴキシン、テルフェナジン、経口避妊薬、またはブレドニゾンとの薬物間相互作用はない。

【0067】

この2種の分子は安全である、すなわち、米国において、アレルギー性障害に関して6カ月齢に至るまでFDAに認可されている。これらは、一次的に、または、これらに限定されないが、インフルエンザ、急性喘息および一般的な感冒を含む炎症を治療するための既存の治療プロトコルの多くと併せて与えることができる。どちらの薬剤も、胎児危険度分類B(Table II(表2))である。

【0068】

【表2】

表 II
胎児危険度分類の定義

カテゴリー	定義	説明
A	一般的に許容される	妊娠中の女性における対照試験において、胎児の危険性の証拠が示されていない。
B	許容され得る	動物試験では危険性が示されていないが、ヒト試験が実施不可能であるか、または動物において軽微な危険性が示され、かつヒト試験が行われ危険性が示されていない。
C	利益が危険性にまさる場合、警告付きで使用する	動物試験で危険性が示され、かつヒト試験が実施不可能である、または、動物試験もヒト試験も行われていない。
D	より安全な薬物が利用可能でない場合、生命にかかわる緊急時に使用する	ヒト胎児の危険性の確かな証拠がある。
X	妊娠中に使用してはならない	潜在的な利益にまさる危険性が伴う。より安全な代替物が存在する。

【0069】

炎症の既存の治療は、原因となる状態および症状の性質に焦点を合わせている。一般に使用されるのは、ジフェンヒドラミン(Benadryl(登録商標))、酸素、エピネフリン、ステロイド、ベータ-アゴニスト、非ステロイド性抗炎症性作用剤(NSAIDs)、解熱薬、抗生物質、抗真菌薬、および抗ウイルス薬などの種々の作用剤である。逆説的に、一般に使用されるNSAIDsは、ロイコトリエンの産生を実際に増加させる。

【0070】

炎症を治療するために広く使用されているステロイドには、著しい短期および長期の副作用がある(Table III(表3))。鼻副鼻腔炎に伴う炎症の治療に関しては、鼻用ステロイドには、特に、高齢者、ならびに脳卒中および心臓発作の危険性を減少させるためにアスピリン、クロピドグレルまたはワルファリンを処方されている患者に対して制限がある。これらの従来「血液希釈剤」を服用していない患者においてさえ、鼻用ステロイド噴霧薬による自然発生的な鼻出血の危険性は4~22%である。鼻出血の危険性は、薬剤依存的である。鼻出血は、55歳以上の多くの患者において重要な考慮すべき事柄である。

【0071】

10

20

30

40

【表3】

表 III
ステロイドの副作用

短期	長期
日和見感染の傾向の増加	緑内障
血圧上昇	白内障
気分の変化	高血圧
血糖の上昇	心疾患
眼圧の上昇	糖尿病
水分貯留	肥満
体重増加	酸の逆流/GERD
うっ血性心不全の危険性の増加	骨粗鬆症
紅潮	ミオパチー
食欲増加	日和見感染の傾向の増加
不眠症	クッシング症候群

10

【0072】

レボセチリジンの典型的な1日の投与量は、成人に対して5mgであり、レボセチリジンは、以下の有利な性質を示す:i)ピーク血漿レベルに到達するまでの時間が短い-0.9時間;ii)定常状態のレベルになるまでの時間が短い-40時間;iii)分布容積が低い(直接標的受容体に向かう);v)24時間時点での受容体占有率が約75%と高い;v)炎症組織において受容体親和性が増大する(酸性のpH;第1世代の分子の受容体親和性の5倍に至る);vi)胎児危険度分類B;vii)他の病態、すなわち、通年性アレルギー性鼻炎および慢性特発性蕁麻疹に関して6カ月齢に至るまでFDAに認可されている;viii)抗炎症性である;かつx)抗ウイルス性である。ヒトにおける試験により、レボセチリジンの用量は1日当たり30mgまで安全に投与できることが示された。

20

【0073】

モンテルカストはロイコトリエン受容体アンタゴニストであり、呼吸樹を保護するように、ならびに炎症カスケードにおけるメディエーターを遮断するように同時に作用する。典型的なモンテルカストの1日の投与量は、成人に対して10mgであり、モンテルカストは以下の有利な性質を示す:i)モンテルカストは、選択的な受容体アンタゴニストであり、CysLT₁受容体においてLTD₄の生理的な作用を阻害する;ii)モンテルカストは、いかなるアゴニスト活性も生じることなく、CysLT₁受容体に高い親和性および選択性で結合する;iii)モンテルカストは急速に吸収される;iv)モンテルカストはピーク血漿中濃度に3~4時間以内に到達する;v)モンテルカストの経口的な生物学的利用能およびC_{max}は標準食により影響を受けない;vi)モンテルカストは、50mgまで線形の薬物動態を有する;vii)成人において5mgほどの用量で、LTD₄誘導性気管支収縮の実質的な遮断を引き起こす;viii)プラセボ対照クロスオーバー試験において、モンテルカストは抗原による攻撃に起因する初期相の気管支収縮を75%阻害した;ix)モンテルカストは、6カ月齢に至るまでFDAに認可されている;かつx)モンテルカストは、ワルファリン、テオフィリン、ジゴキシン、テルフェナジン、経口避妊薬、またはプレドニゾンとの薬物間相互作用がない。モンテルカストは、成人患者に対して、最大1日当たり200mgの用量で22週間にわたり、短期試験では、患者に対して最大1日当たり900mgの用量でおよそ1週間にわたり、臨床的に重要な有害事象を伴わずに投与されている。

30

40

【0074】

したがって、レボセチリジンとモンテルカストはどちらも、米国において胎児危険度分類Bであり、米国において、他の疾患過程に関して6カ月齢に至るまでFDAに認可されている。さらに、どちらの薬物も、1日1回のみ投薬され、大部分の臨床状況において血液検査の常套的なモニタリングは必要ない。さらに、どちらの薬物も、他の薬剤との臨床的に

50

関連性のある相互作用は最小限である。本明細書に記載の通り、レボセチリジンとモンテルカストはどちらも、2日以内に定常状態のレベルに到達して、相乗的かつ相補的な抗炎症効果を急速に生じる。

【0075】

モンテルカストおよび第2世代の抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジンを投与することは、アレルギー性鼻炎の治療において相乗効果を有する。アレルギー性鼻炎は、花粉症または枯草熱としても公知であり、花粉または塵などのアレルゲンが遺伝的に感受性の免疫系を有する個体(人口の20パーセントと推定される)に吸入された際に生じる鼻気道のアレルギー性の炎症である。アレルゲンは、抗体産生、血清特異的免疫グロブリンE(IgE)を誘発し、今度はそれがヒスタミンを含有する肥満細胞および好塩基球に結合し得る。原因抗原に再曝露させると、ヒスタミンが放出され、季節的なアレルギーの経験者には周知であるそう痒、腫脹、および粘液産生を引き起こす。モンテルカストとフェキソフェナジンの組合せにより、鼻閉が、患者の日誌およびVAS評価を用いて主観的にも、かつ鼻気圧測定および理学的検査を用いて客観的にも、フェキソフェナジン単独またはプラセボを伴うフェキソフェナジンと比較して統計的有意性を伴って軽減した。

10

【0076】

しかし、科学文献には、抗ヒスタミン薬プラスロイコトリエンの組合せにより、一般に治療に関して、単独のそれぞれを超える利点をもたらされるかどうかは明確には示されていない。例えば、1つの慢性の炎症性疾患の状態である慢性特発性蕁麻疹では、モンテルカストは第2世代の抗ヒスタミン薬であるデスロラタジンをを超える利点をもたらさないと

20

【0077】

ここで、我々は、レボセチリジンとモンテルカストを組み合わせることの予想外の相乗効果について記載する。特定の理論に縛られることを望むものではないが、レボセチリジンの薬物動態を細胞レベルで詳細に検査することにより、IgE媒介性のヒスタミンの放出を越えて広がる独特の炎症特性が明らかになった。レボセチリジンは、分布容積が低く(0.4L/kg)、酸性のpHにおけるH1受容体からの溶出時間が長く、セチリジンの純粋な異性体として受容体親和性が増強されており、また、24時間時点における受容体占有率が現在利用可能なあらゆる抗ヒスタミン薬の中で最高である。そのようなパラメータは、IL-4、IL-6、IL-8ならびに細胞接着分子を下方制御することにより炎症性の効果を付与する。細胞接着分子は、細胞間接着、細胞の動員、ホーミングおよび治癒に関与する、誘導性の免疫グロブリン、インテグリンおよびセレクチンの均一な群である。さらにレボセチリジンは、in vivoにおいて、ICAM-1、IL-6、IL-8、TLR3の発現およびNF- κ Bの活性化を減少させ、その結果、ヒトライノウイルスカ価をlog-2低下させることが示されている。多くのライノウイルス血清型は、ICAM-1を細胞への侵入門として同定する同じ細胞受容体を共有する。レボセチリジンは、ライノウイルスに誘導されるICAM-1およびサイトカインの発現ならびに気道上皮細胞におけるウイルス複製を阻害する。HRV感染(ヒトライノウイルス)患者において、ウイルスの排出が1log低下することにより、有意な臨床的利益がもたら

30

40

【0078】

2009年のH1N1のパンデミックに伴ってまだ対処されていない臨床的な必要性が生じた。インフルエンザに対する一次選択薬であるオセルタミビルは、インフルエンザに関連する下気道合併症を軽減しないと思われた。ノイラミニダーゼ阻害剤に関しては、半日~1日のみ疾病が短縮し、これにより、ノイラミニダーゼ阻害剤では感染症が予防されない、または鼻からのウイルス排出が止まらず、したがって、ノイラミニダーゼ阻害剤はパンデミ

50

ックにおけるウイルスの蔓延を妨げる次善の手段であり得ることが示された。さらに、この時間枠の間に、Californiaにより、妊娠中の女性および分娩後の女性におけるH1N1インフルエンザの重症度に関する驚くべきデータ、すなわち、2009年4月23日～8月11日に、妊娠中の女性または分娩後の女性の22%が、H1N1を治療するために集中的な介護を必要とし、8%が死亡したことが報告された。インフルエンザの経過を改善/短縮するために、レボセチリジンプラスモンテルカストの組合せ(モンテルカストは下気道を保護するために加える;レボセチリジンとモンテルカストはどちらも胎児危険度分類Bである)を安全かつ有効に使用できたことが臨床的に実証された。

【0079】

特定の理論に縛られることを望むものではないが、ステロイドモデルにより、レボセチリジンはNF-kBのレベルにおいて非IgE媒介性能力で作用する(図1参照)が、一方モンテルカストはCysLT1受容体においてLTD4の生理作用を阻害するように作用することが示唆される。どちらの分子も、好酸球の数量または炎症部位へのそれらの移動を減少させることが公知である。モンテルカストはさらに、樹状細胞およびT細胞の動員も減少させる。

【0080】

レボセチリジンプラスモンテルカストの作用は、それぞれの個々の生理的機構に勝り、アレルギー性鼻炎および喘息の治療薬をはるかに超える。少なくとも部分的に、核因子kBに対するレボセチリジンの抗ウイルス性および抗炎症性;モンテルカストによるLTD4の作用の阻害が、レボセチリジンとモンテルカストの両方の能力によって強調されて、好酸球の数量/遊走が阻害され、それにより相乗作用が付与される。この相乗作用は、種々の急性炎症性疾患および慢性炎症性疾患の状態の有意に改善された臨床的転帰により反映される。

【0081】

本明細書に記載の複数の実施形態は、鼻副鼻腔炎として公知の、部分的に鼻および副鼻腔を含む呼吸樹全体の炎症をモンテルカストおよびレボセチリジンを用いて治療する方法に関する。タイムラインで考えると、鼻副鼻腔炎は持続時間が6週間未満(通常4～6週間)である急性、持続時間が6～12週間である亜急性、または持続時間が12週間以上である慢性であり得る。急性鼻副鼻腔炎は、化学的な刺激、外傷、アレルギー性鼻炎または細菌性、ウイルス性、もしくは一般的ではないが真菌起源であってよい初期の上気道感染に限定されない多数の因子によって突然引き起こすことができる。細菌起源の急性副鼻腔炎の最も一般的な原因作用因子は、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、カタル球菌(*Moraxella catarrhalis*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、他の連鎖球菌種、嫌気性細菌、および一般的ではないがグラム陰性細菌である。細菌性副鼻腔炎は、一般には7～10日間続くウイルス性鼻副鼻腔炎、すなわち一般的な感冒よりも持続する傾向がある。

【0082】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ウイルス感染または細菌感染によって引き起こされる急性鼻副鼻腔炎の、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。いくつかの実施形態では、ウイルス性気道感染が段階的に増大して急性の、多くの場合日和見性の、二次性の細菌性副鼻腔炎、気管支炎および/または肺炎になることを予防するために、モンテルカストおよびレボセチリジンを予防的に服用する。いくつかの実施形態では、病原体(ウイルス、細菌、真菌など)に曝露された1時間後、6時間後、12時間後、1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、7日後、8日後、9日後、10日後、11日後、12日後、13日後、14日後、15日後、16日後、17日後、18日後、19日後、20日後、21日後、22日後、23日後、24日後、25日後、26日後、27日後、28日後、29日後、および/または30日後にモンテルカストおよびレボセチリジンをすぐに投与する。いくつかの実施形態は、インフルエンザの臨床的な症状発現がある患者の、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。いくつかの実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンによる治療により、インフルエンザの持続時間が減少する。いくつかの実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンによる治療により、インフルエンザの症状の重症度が軽

10

20

30

40

50

減する。いくつかの実施形態は、一般的な感冒の臨床的な症状発現がある患者の、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。いくつかの実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンによる治療により、感冒の持続時間が減少する。いくつかの実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンによる治療により、感冒の症状の重症度が軽減する。

【0083】

慢性鼻副鼻腔炎は、12週間以上続く鼻および副鼻腔の炎症性の状態/疾患である。症状は、一部において、鼻閉、顔面痛、頭痛、咳嗽、喘息症状の増加、倦怠感、眼脂、顔面のこわばり感、眩暈、および/または歯痛の任意の組合せを含む。鼻副鼻腔炎は、一般には、4つのカテゴリー：(1)急性細菌性鼻副鼻腔炎(ABRS)、(2)鼻ポリープを伴わない慢性鼻副鼻腔炎(CRSsNP)、(3)鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)、および(4)アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎(AFRS)にカテゴリー化することができる。Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006年11月;S20を参照されたい。鼻ポリープは、慢性鼻副鼻腔炎のサブグループであり、鼻の炎症に以下の徴候および症状のうち2つ以上が伴う：鼻閉塞または鼻閉、鼻汁、嗅覚減退または嗅覚脱失、顔面痛または圧迫感、ポリープまたは浮腫を伴うもしくは伴わない中鼻道からの粘液膿性分泌物または中鼻道粘膜の閉塞症の内視鏡による証拠および中鼻道自然口ルート(ostioameatal complex)または副鼻腔の粘膜の変化を示すCT画像。Fokkens Wら、EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy、2005年;60巻、583~601頁、Fokkens. Wら、European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group(2007)European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2007年;20巻、1~136頁を参照されたい。慢性鼻副鼻腔炎に対する従来の治療は、多くの場合、機能的鼻内内視鏡手術、抗生物質、全身性ステロイドおよびステロイド外用薬、およびはるかに少ない程度で抗ヒスタミン薬またはロイコトリエン修飾因子を含む。ポリープのみがある患者における抗ヒスタミン薬の使用は広範囲には研究されていない。Casale MらNasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy-Drug Targets 2011年、10巻、158~163頁を参照されたい。鼻外用ステロイド噴霧薬であるフランカルボン酸モメタゾン-水和物は、米国において鼻ポリープの治療に関してFDAに認可された唯一の薬剤である。推奨用量は、1日2回、鼻孔のそれぞれに2回の噴出である。

10

20

30

【0084】

本明細書に記載の複数の実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、鼻ポリープの、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。いくつかの実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンによる治療により、ポリープのサイズおよび/または数が減少する。いくつかの実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の、ステロイド、抗生物質または外科治療の非存在下でモンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。他の実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンを、臨床的に適用可能であると考えられる抗生物質および/またはステロイドおよび/または外科治療と併せて投与する。慢性鼻副鼻腔炎の、他の治療モダリティを伴うまたは伴わない治療プロトコールは以下の通りである。

40

【0085】

【表4】

表IV

慢性鼻副鼻腔炎に対する治療プロトコール

レボセチリジン -US

成人:	1日当たり 5mg
小児: 6~11歳:	1日当たり 2.5mg
小児: 6カ月~5歳	1日当たり 1.25mg

モンテルカスト -US

成人:	経口的に1日当たり 10mg	10
小児 6~14歳:	経口的に1日当たり 5mg	
小児 6カ月~5歳:	経口的に1日当たり 4mg	

【0086】

患者は、少なくとも年に4回、診察室に来診し、臨床的に適切な場合、鼻/副鼻腔の内視鏡による再検査を受けることができる。治療前および療法を開始してから6カ月~1年後における追跡的な副鼻腔のCTスキャンを実施して、客観的なデータを提供し、それに既存の医学療法を適合させることができる。

【0087】

いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いて鼻炎を治療する方法に関する。鼻炎、鼻腔の炎症は、一般に、一般的な感冒を含むウイルス感染症または細菌感染症によって引き起こされ、鼻腔の炎症は主にライノウイルスおよびコロナウイルスによって引き起こされる。Eccles R. Understanding the symptoms of the Common Cold and influenza. Lancet infectious Diseases 2005年; 5巻(11号):718~725頁を参照されたい。鼻炎は、(i)感染性鼻炎;(ii)非アレルギー性鼻炎;および(iii)アレルギー性鼻炎にカテゴリー化される。いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いて感染性鼻炎を治療する方法に関する。いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いて非アレルギー性鼻炎を治療する方法に関する。いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いてアレルギー性鼻炎を治療する方法に関する。

【0088】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。いくつかの実施形態は、慢性鼻副鼻腔炎の、ステロイドまたは抗生物質による治療の非存在下でモンテルカストおよびレボセチリジンを用いた治療に関する。他の実施形態では、モンテルカストおよびレボセチリジンを、抗生物質および/またはステロイドと併せて投与する。

【0089】

いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いてIgEに基づかない炎症を治療する方法に関する。実施例5は、モンテルカストとレボセチリジンの組合せを用いて非IgE媒介性炎症反応の首尾よい治療の例として、咳および後鼻漏が付随するCRS sNPの90歳の男性のケーススタディを示す。

【0090】

いくつかの実施形態は、モンテルカストおよびレボセチリジンを用いてIgE媒介性炎症と非IgE媒介性炎症の混合型を治療する方法に関する。実施例6は、モンテルカストとレボセチリジンの組合せを用いたIgE媒介性炎症と非IgE媒介性炎症の混合型の首尾よい治療の例として、味覚および嗅覚の喪失をもたらしているCRScNPの78歳の女性のケーススタディを示す。

【0091】

以下のTable V(表5)は、アレルギー性障害の治療における投与量に関する既存の国のガイドラインを示す。

【 0 0 9 2 】

【 表 5 】

表 V

アレルギー性障害の治療における投与量に関するガイドライン

レボセチリジン - US

成人:	1日当たり 5mg
小児: 6~11歳:	1日当たり 2.5mg
小児: 6カ月~5歳	1日当たり 1.25mg

モンテルカスト - US

成人:	経口的に 1日当たり 10mg
小児 6~14歳:	経口的に 1日当たり 5mg
小児 6カ月~5歳:	経口的に 1日当たり 4mg

10

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態は、細菌感染症を治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用に関する。レボセチリジンとモンテルカストの組合せによって治療できる細菌感染症の例としては、これに限定されないが、急性細菌性鼻副鼻腔炎(ABRS)が挙げられる。いくつかの実施形態では、レボセチリジンおよびモンテルカストを、局所的症状により決定された抗生物質とともに投与できる。

20

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態は、滲出液および関連する耳障害、例えば、慢性乳様突起炎および耳管(eustachian tube)機能障害(鼻の奥から中耳までに通じる耳管(auditory tube))などを伴う中耳炎を治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用に関する。いくつかの実施形態では、例えば、膿状の中耳滲出液を伴う急性中耳炎を治療するために、レボセチリジンおよびモンテルカストを抗生物質とともに投与できる。いくつかの実施形態では、慢性滲出性中耳炎、例えば、慢性中耳炎を治療するために、レボセチリジンおよびモンテルカストを、抗生物質を伴わずに投与できる。いくつかの実施形態では、レボセチリジンおよびモンテルカストを、例えば、これらに限定されないが、ステロイドおよび/または抗ウイルス薬などの他の治療モダリティとともに投与できる。

30

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態は、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎(AFRS)を治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用に関する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンおよびモンテルカストを、例えば、これらに限定されないが、ステロイドおよび/または抗真菌薬などの他の治療モダリティとともに投与できる。

【 0 0 9 6 】

レボセチリジンおよび米国において現在調査中のモンテルカストの静脈内療法により、現在経口用薬剤の投与で見られる、個々の臨床応答および組み合わせられた臨床応答が増強され得る。IV用モンテルカストの血漿中濃度曲線下面積プロファイル7mgが、認可された経口用モンテルカスト錠剤10mgに匹敵する。IV用モンテルカストは、急性の喘息において、10分時点でのFEV1(1秒間努力呼気肺活量)をプラセボと比較して有意に改善することが示されている。

40

【 0 0 9 7 】

したがって、急性炎症に対する投薬は、上記の通り、毎日同じ設定で個別に、二層錠剤として、および/または両方の薬剤を含有するプリスターバックとして、10日間の治療過程にわたるものであってよい。中程度~重篤な臨床症状に対しては、レボセチリジン成分を、該分子の定常状態のレベルを40時間までに実現するために、最初の1日の24時間の間、ゼロ時間(5mg)、12時間(5mg)および24時間(5mg)において与え得る。レボセチリジンのヒト投薬安全性試験を、最大1日当たり30mgで実施した。鎮静作用が高用量で生じる主要な副作用である。独立した研究により、特発性蕁麻疹の重篤な症例を治療するために、レ

50

ボセチリジンを単独で1日当たり20mg投薬できることが示された。

【0098】

レボセチリジンとモンテルカストの組合せの適用は、これらに限定されないが、以下の症状を治療すること、回復させること、または予防することを含む。インフルエンザに対しては、該組合せは、季節性インフルエンザの経過を短縮するため、および下気道感染症/合併症の発生を予防するもしくは最小限にするため、および/または次のパンデミック、例えば、50%死亡率を伴うH5N1の前にインフルエンザに対する改善された安全な世界的プロトコルを確立するために有用であり得る。ライノウイルスに限らず、上気道感染症に対しては、該組合せは、感染症自体を制限するため、および/または二次性の副鼻腔炎、気管支炎および肺炎の潜在的な発生を予防するもしくは減少させるために有用であり得る。

10

【0099】

急性喘息に対しては、既存のプロトコルと併せて、ライノウイルスによって引き起こされる増悪(症例の50%)に限らず、該組合せは、該事象の経過を短縮し、入院および死亡を減少させるために有用であり得る。該組合せは、抗菌薬療法が必要な、1種または複数種のクラスの抗生物質に対してアレルギーがある患者を前治療するために有用であり得る。これらの患者は、その後のALE(アレルギー様事象)を発生する危険性が一般的な集団に対して4~10倍である。二重の/三重の抗生物質を必要とする中程度~重篤な生命にかかわる疾患の患者に対しては、該組合せは、一次的な治療薬剤で副作用が発生する確率を低下させるために有用であり得る。該組合せは、放射線療法の間およびその後に炎症反応を改善するために有用であり得る。該組合せは、炎症を治療するためにステロイドを必要とするが、ステロイドに誘導される合併症を発生する危険性が高い患者に対して有用であり得る。例としては、これらに限定されないが、i)顔面神経麻痺などの感染症を伴う重篤なインスリン依存性糖尿病患者およびii)潜伏結核の患者が挙げられる。急性疾患に対して抗ウイルス薬を受けている患者に対しては、該組合せを、薬剤に関連する合併症ならびに疾患過程自体に関連する合併症を予防するために使用することができる。該組合せは、血清病を治療するために、ステロイドを伴ってまたは伴わずに使用することができる。免疫療法を受けている患者を前治療するために、該組合せを使用して、全身反応の危険性を予防または改善することができる。生命にかかわる全身性の事象を発生する潜在性を有する危険性が高い患者の例としては、これらに限らないが、重篤な喘息患者、気道感染症を同時発生している患者、および全身反応の前病歴がある患者が挙げられる。化学療法を受けている患者の前治療および化学療法中の治療に対しては、化学療法薬を投与することに付随する副作用を改善するために、該組合せを使用することができる。輸血反応を示す患者に対しては、該組合せを、最初の反応中の副作用/命にかかわる事象を制限するため、およびその後に必要な任意の輸液の調製において使用することができる。

20

30

【0100】

当業者には容易に明らかになる通り、投与されるレボセチリジンおよびモンテルカストの有用なin vivo投与量および特定の投与形式は、患者の年齢、体重、医学的状態、治療される状態の重症度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、および治療される哺乳動物の種、使用される特定の化合物、およびこれらの化合物を使用する特定の用途に応じて変動する。所望の結果を実現するために必要な投薬レベルである有効な投薬レベルの決定は、当業者が常套的な薬理学的方法を用いて実現することができる。一般には、製品のヒトへの臨床的適用は低投薬レベルで開始し、所望の効果が実現されるまで投薬レベルを上昇させる。有利に、本実施形態の化合物は、例えば、単回の1日用量で投与することができる、または1日の総投与量を1日2回、3回または4回分に分割した用量で投与することができる。

40

【0101】

【表 6】

表 VI

インフルエンザおよび一般的な感冒に限定されない急性炎症に対する治療プロトコール

レボセチリジン - US

成人:	1 日当たり 5mg
小児: 6~11 歳:	1 日当たり 2.5mg
小児: 6 カ月~5 歳	1 日当たり 1.25mg

モンテルカスト - US

成人:	経口的に 1 日当たり 10mg	10
小児 6~14 歳:	経口的に 1 日当たり 5mg	
小児 6 カ月~5 歳:	経口的に 1 日当たり 4mg	

【 0 1 0 2 】

Table VI(表6)中の用量は、急性の過程の重症度に応じて改変することができる。例えば、レボセチリジンについて、ゼロ時間において(診察時に)年齢に応じた用量を与え、12時間の時点で追加的な年齢に応じた用量を与えることができる。下気道、特に気管支炎/肺炎に直面している下気道を保護するために、ゼロ時間において(診察時に)ある用量のモンテルカストを与え、12時間の時点で追加的な年齢に応じた用量のモンテルカストを与えることができる。この様式では、この2種の薬物の定常状態のレベルは24時間に近づく。モンテルカストは、レボセチリジンと同様に、非常に安全な分子であると考えられている。モンテルカストは、成人患者に対して最大1日当たり200mgの用量(標準の成人の1日用量の20倍)で22週間にわたり、および短期試験では、患者に最大1日当たり900mgの用量(標準の成人の1日用量の90倍)でおよそ1週間にわたり、臨床的に重要な有害事象を伴わずに投与されている。投薬の持続時間は、それらのそれぞれの病態に対して一般に認められているプロトコールに対応し得る。例えば、急性感染症の過程に対する従来療法では、一般には、5~14日間にわたって投与する。レボセチリジンと1日1回プラスモンテルカストを1日1回の組合せのクールを同じ持続時間にわたって与えることができる。慢性炎症性疾患の状態を治療するために、各薬剤の年齢に応じた1日1回投薬量を投与することもできる。

20

30

【 0 1 0 3 】

「有効量」という用語は、所望の結果を実現するために必要な、例えば、患者または対象におけるインフルエンザ、一般的な感冒、または急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症を治療するために十分な投与量で、その期間にわたって有効な量を包含する。レボセチリジンおよびモンテルカストの有効量は、病態、年齢、および対象の体重、ならびにレボセチリジンおよびモンテルカストの、対象において所望の応答を引き出す能力などの因子に応じて変動し得る。投薬レジメンは、最適な治療反応をもたらすように調整することができる。有効量は、レボセチリジンおよびモンテルカストの任意の毒性の影響または有害な影響(例えば、副作用)よりも治療的に有益な影響が上回る量でもある。

40

【 0 1 0 4 】

「回復する」「回復」「改善」などは、例えば、1人の対象において、または少なくとも少数の対象において、例えば、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%またはこれらの値のうちの任意の2つの間の範囲内の対象において生じる改善と一致する検出可能な改善または検出可能な変化を指す。そのような改善または変化は、レボセチリジンおよびモンテルカストを用いて治療された対象において、治療されていない対象と比較して、無治療の対象が同じまたは同様の疾患、状態、症状などを有する、またはそれを発生し易い場合に観察することができる。疾患、状態、症状またはアッセイパラメータの回復は、主観的にまたは客観的に、例えば、対象による自己評価、臨床医による評価または適切なアッセイまたは測定、例えば、生活の質の評価、疾患または状態の進行の速度低下、疾患または状態の重症度の

50

軽減、あるいは生体分子、細胞のレベルもしくは活性についての適切なアッセイを含む適切なアッセイまたは測定を行うことによって、対象における呼吸器障害または炎症性障害を検出することによって、および/または、例えば、これらに限定されないが、写真、ビデオ、デジタルの画像化および肺機能検査などのモダリティによって決定することができる。回復は、一過性、長期、または恒久的であってよい、または、レボセチリジンおよびモンテルカストを対象に投与している間もしくはその後、またはアッセイまたは本明細書または引用された参照に記載の他の方法において使用されている間もしくはその後の関連する時間、例えば、下記の時間枠内、またはレボセチリジンおよびモンテルカストの投与または使用の約1時間から約28日後、または対象がこのような治療を受けた1カ月後、3カ月後、6カ月後、9カ月後またはそれ以上後において変動してよい。

10

【0105】

例えば、症状、分子のレベルまたは生物活性などの「調節」とは、例えば、検出可能に増加または減少した症状または活性などを指す。そのような増加または減少は、レボセチリジンおよびモンテルカストを用いて治療された対象において、治療されていない対象と比較して、無治療の対象が同じまたは同様の疾患、状態、症状などを有するまたはそれを発生し易い場合に観察することができる。そのような増加または減少は、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、1000%またはそれ以上またはこれらの値のうちの任意の2つの間の任意の範囲内であってよい。調節は、主観的にまたは客観的に、例えば、対象による自己評価によって、臨床医による評価によって、または例えば、生活の質の評価、対象における分子、細胞または細胞遊走のレベルまたは活性についての適切なアッセイを含む適切なアッセイまたは測定を行うことによって、および/または例えば、これらに限定されないが、写真、ビデオ、デジタルの画像化および肺機能検査などのモダリティによって決定できる。調節は、一過性、長期または恒久的であってよい、または、レボセチリジンおよびモンテルカストを対象に投与している間もしくはその後、またはアッセイまたは本明細書または引用された参照に記載の他の方法において使用されている間もしくはその後の関連する時間、例えば、下記の時間枠内、またはレボセチリジンおよびモンテルカストの投与または使用の約1時間後から、対象がレボセチリジンおよびモンテルカストを受けた約3カ月後、約6カ月後、約9カ月後またはそれ以上後において変動してよい。

20

30

【0106】

本明細書で使用される場合、「予防する」「予防すること」および「予防」という用語は、インフルエンザ、一般的な感冒、急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症の再発、発症、または発生を予防することを指す。予防は、上気道感染症および/または下気道感染症の出現およびその重症度に対する保護を含む。

【0107】

本明細書で使用される場合、「予防的に有効量」という用語は、インフルエンザ、一般的な感冒、および急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症の発生、再発、または発症を予防するため、または別の療法の予防効果を増強もしくは改善するために十分な療法(例えば、モンテルカストおよびレボセチリジンを含む医薬組成物)の量を指す。

40

【0108】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、モンテルカストとレボセチリジンの組合せによって治療可能なインフルエンザ、一般的な感冒、および急性炎症、亜急性炎症、および慢性炎症または他の障害に罹患し得る生物体、または、そうでなければ本明細書に記載の通りモンテルカストおよびレボセチリジンを投与することが有益な生物体、例えば、ヒトおよび非ヒト動物などを包含する。好ましいヒト動物としては、ヒト対象が挙げられる。「非ヒト動物」という用語は、非ヒト霊長類、例えば、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、は虫類などの全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えば、げっ歯類、例えば、マウス、および非哺乳動物を包含する。

【0109】

50

以下の実施例は、例証のために提示されるものであり、限定と解釈されるべきではない。

【実施例】

【0110】

(実施例1)

ケーススタディ1:インフルエンザの若年成人男性(13歳; 体重68kg)。

【0111】

患者の白血球数は2.3Kに低下しており、下記の通りレボセチリジンとモンテルカストの組合せを用いて治療した。

【0112】

症状/徴候:極度の疲労、咳、発熱、筋痛、鼻閉、悪寒、および寝汗。過去の病歴:アレルギー性鼻炎、喘息。

10

【0113】

クロノロジ-

1日目 疲労

4日目 疲労

6日目 疲労、発熱、発汗、悪寒

9日目~10日目 疲労、乾性頻発空咳、発熱、悪寒、鼻閉、筋痛

10日目 療法の開始

レボセチリジン-5mg

モンテルカスト -10mg

発熱、筋痛に対してナプロキセン

コデインとともにフェネルガン

アモキシシリン/ベータ-クラブラン酸-875mg

20

【0114】

最初の診察室での検査

11日目 鼓膜温96度(ナプロキセン220mg服用時)、脈拍84、呼吸数12

極度の疲労、乾性咳、筋痛を訴え、示した

耳:鼓膜灰色

鼻:左側気道の閉塞、黄色分泌物2.75+(二重培養)

喉:軽度の中咽頭の紅斑

頸部:腺症なし

肺:散乱ラ音(scattered rale)

心臓:S1 S2 明瞭な定期的な調律、心雑音なし

インフルエンザ-r/o 二次性細菌感染症

検査-CBC/包括的な代謝パネル/C反応性タンパク質

好気性菌について上咽頭の二重培養/インフルエンザA/Bについて追加的な鼻咽腔スワブ

胸部X線-APおよび側面

30

【0115】

薬剤

レボセチリジン 5mg、経口投与、就寝前

モンテルカスト 10mg、経口投与、就寝前

アモキシシリン/ベータ-クラブラン酸による予防法 潜在的な肺炎連鎖球菌およびインフルエンザ菌を日和見性の二次性病原体として包含するために、875mg、経口投与、1日2回×10日間、上気道の換気を改善するために、オキシメタゾリン経鼻スプレー-1日2回×4日(肺炎連鎖球菌およびインフルエンザ菌は通性嫌気性菌である)

ナプロキセンナトリウム 220mg、経口投与、1日2回、必要に応じて、発熱、筋痛

Kefir(商標)(生菌) 抗生物質による胃腸の副作用の傾向を減らすために、ヨーグルト3オンスとともに3oz、1日2回

ムピロシククリーム 日和見性病原体として潜在的な黄色ブドウ球菌を抑制するために

40

50

、Qチップにより鼻の入口に塗布、1日2回

コデインとともにフェネルガン 5cc、経口投与、4時間ごと、午後、咳

【0116】

臨床経過

11日目 白血球数-2.3k、低い[正常4~10k]、ウイルス感染症と適合

培養陰性-臨床的に些細な正常な呼吸器細菌叢、僅かな腸内細菌、非常に僅かな非メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

胸部X線-浸潤なし

13日目 白血球数-2.6k、なお抑制されている

リンパ球 64.8%、高い[正常15~48]

好中球 24.5%、低い[正常40~75]

ナチュラルキラー細胞 3%、低い[正常4~14]

18日目 白血球数-5.8k、正常に戻った

患者は、療法を開始してから約67時間の時点で療法に有意に応答した、すなわち、訴えなし:発熱なし、筋痛なし、疲労感なしであった。

【0117】

共同医療提供者-呼吸器内科/追加的な推奨または療法なし。

【0118】

臨床転帰-合併症を伴わず、疾患過程が完全に消散した。

【0119】

(実施例2)

ケーススタディ2:臨床症状によるウイルス感染症/連鎖球菌に対して培養陰性

【0120】

季節性アレルギー性鼻炎の顕著な病歴を有する8歳の男性を、下記の通りレボセチリジンとモンテルカストの組合せを用いて治療した。

【0121】

クロノロジー

1日目 12時間前に症状が発症

急速に増大中

午後、鼓膜温102.4度、体重:78ポンド/身長:54インチ

疲労-著しい

うっ血-軽度

咽頭炎-低度

軽度の頸部のリンパ節腫脹

食欲減退

乾性咳(Non-productive cough)

療法の開始

レボセチリジン-2.5mg、経口投与、就寝前/シロップ

モンテルカスト-5mg、経口投与、就寝前/咀嚼錠

アセトアミノフェン-160mg/5cc~12.5cc、経口投与、イブプロフェン(100mg/5cc)、12.5cc、経口投与と交互に、4~6時間ごと、必要に応じて、発熱

2日目

喉培養物-陰性

療法

レボセチリジン-2.5mg、経口投与、午前および午後

モンテルカスト-5mg、経口投与、就寝前

アセトアミノフェン-160mg/5cc~12.5cc、経口投与、イブプロフェン(100mg/5cc)、12.5cc、経口投与と交互に、4~6時間ごと、必要に応じて、発熱

3日目

療法

10

20

30

40

50

レボセチリジン-2.5mg、経口投与、就寝前
 モンテルカスト-5mg、経口投与、就寝前

4日目

午前、療法を開始してから2.5日の時点で症状が臨床的に消散した。

【0122】

(実施例3)

ケーススタディ3:慢性の中程度～重篤な鼻副鼻腔炎が急性増悪している76歳の成人男性。1日目に先立って、この鼻副鼻腔炎の患者は、彼の呼吸器内科医師によりAugmentin(登録商標)(アモキシシリン/クラバン酸; amox/clav)で1カ月、および経口用ステロイドで6週間の前治療を受けていた。

10

【0123】

クロノロジー

1日目 重篤な咳嗽、1日25～30回

耳:(10×)灰色の鼓膜、中耳滲出液なし

鼻:水分2+、軽度の紅斑、化膿なし

喉:頭蓋顔面のプロファイルに関して比較的長い口蓋垂、他の点では正常

頸部:腺症なし

写真を伴う喉頭鏡検査:内喉頭および声帯の軽度の紅斑、真声帯の内反、腫瘤病変は見られない

20

血清中総IgE-335、アレルギーの指標として有意に上昇

療法の開始

レボセチリジン5mgの経口投与、就寝前

モンテルカスト-10mg、経口投与、就寝前

29日目

完全な回復/重篤な咳の完全な消散

合併症なし

【0124】

(実施例4)

ケーススタディ4:慢性疾患が急性増悪している74歳の成人男性

30

【0125】

最初の診察室での検査

1日目

肺炎(両側下葉)によって強まる重篤な夜間発作性咳嗽

喘息

アレルギー性鼻炎(総IgE-366;正常0～60)

顕著な食道炎

完全な輪を伴う重複大動脈弓

慢性鼻副鼻腔炎

労作性息切れ

鼻閉

40

鼻感冒

耳:(10×)灰色の鼓膜、中耳滲出液なし

鼻:内視鏡検査し、撮影した-粘膜の軽度の紅斑、ポリープ状の変化が認められた、後中隔穿孔、水分の上昇、2.75+/4+

喉:扁桃腺摘出術後の状態

頸部:腺症なし

写真を伴う喉頭鏡検査:著しく透明～黄色の排液が認められた、左声帯の後側にポリープ状の変化を伴う索および後交連の紅斑

【0126】

薬剤

50

モメタゾン経鼻スプレー 鼻孔のそれぞれにふた吹き、1日2回
 アゼラスチン経鼻スプレー 鼻孔のそれぞれにふた吹き、1日2回
 モンテルカスト 10mg、経口投与、就寝前
 フルチカゾン/サルメテロール 500/50、ひと吹き、1日2回
 プレドニゾン 10日間の漸減を開始
 モキシフロキサシン 400mg、経口投与、1日1回
 ラタノプロストおよびブリモニジンの点眼剤 眼のそれぞれに1日1回
 シンバスタチン 20mg、経口投与、1日1回
 エソメプラゾール 40mg、経口投与、1日1回
 エナラプリル 5mg、経口投与、1日1回
 フィナステリド 5mg、経口投与、1日1回

10

【0127】

治療レジメンへの追加

レボセチリジン 5mg、経口投与、就寝前

ロラゼパム 0.5mg、経口投与、就寝前、後にジアゼパム、1mg、夕食時と交換し、最終的に中断した

グアイフェネシン 100mg/5cc、15~20ml、1日当たり3~4回、最終的に15ml、経口投与、就寝前に漸減した

毎日の鼻洗浄

アレルギー環境制御

20

【0128】

臨床転帰-炎症性の気道疾患および食道疾患の安定化を伴って問題が完全に消散した/合併症なし。

【0129】

これは、複雑な医学的問題を安全かつ有効に治療するために、既存のプロトコールに併用療法をどのように加えることができるかの例である。

【0130】

(実施例5)

ケーススタディ5:鼻ポリープを伴わない慢性鼻副鼻腔炎(CRSsNP)を示す90歳の男性

【0131】

クロノロジー

30

【0132】

1日目:患者は、咳、高頻度の咳払い、後鼻漏および頭痛の病歴を提示した。頭痛は、中顔面および前頭の領域内の2~3/10の規模であり、特性は断続的なものであり、およそ1週間に1回の頻度で起こる、低度の圧迫であると説明された。患者は、ビタミンA、ビタミンD3、COQ10および魚油以外の薬剤は摂取していなかった。患者は、非喫煙者であり、アレルギー性鼻炎の検査は陰性であった。炎症は鼻ポリープを伴わない慢性鼻副鼻腔炎に対する非IgE媒介性反応であった。患者は、機能的鼻内内視鏡手術の候補ではなく、また、患者の年齢およびステロイド使用に付随する多数の副作用のために経口用ステロイドは禁忌であった。

40

療法:

モンテルカスト、10mg、経口投与、就寝前

【0133】

56日目:患者は、呼吸が改善されたが、「鼻のさらに奥」がつまると報告した。

療法:

モンテルカスト、10mg、経口投与、就寝前

【0134】

224日目:患者は連続的な後鼻漏を訴えた。

療法:

モンテルカスト、10mg、経口投与、就寝前

50

レボセチリジンの試料、5mg、就寝前(#7)に経口投与、就寝前にモンテルカストとともに摂取する。

【0135】

258日目:患者は、症状が変化しないと報告した。患者は、レボセチリジンの試料およびモンテルカストの30日間の処方を使い果たした後、薬物療法を停止した。

療法:併用療法を再度考察した

レボセチリジン、5mg、経口投与、就寝前

モンテルカスト、10mg、経口投与、就寝前

ビタミン D3、A、CoQ10、魚油およびビタミンB12、舌下

【0136】

371日目:ベースラインの画像と比較するための副鼻腔のCTスキャン(図2Cおよび図2D)により、各洞の画像の左側の灰色の領域の減少として可視化される、右上顎洞の粘膜肥厚の有意な改善(減少)が証明された。追跡時、臨床的に、患者には顔面圧迫はなく、後鼻漏は少なく、咳は少なかった。副作用はなかった。患者は、併用治療レジメンを継続したいという希望を示した。

関係する理学的検査(段階的な試験):

耳:右側の鼓室硬化2+、左側の鼓室硬化1+、感染症、コレステリン腫または中耳滲出液なし

鼻:右側の鼻中隔彎曲

喉:後鼻漏に続発する声帯の軽度の紅斑

上咽頭:後鼻漏、腫瘍または閉塞症は見られなかった

頸部:腺症なし

【0137】

転帰:炎症性気道疾患の消散/合併症なし:治療は進行中であり、予測される完全な消散は、療法を開始してから8カ月~1年である。

【0138】

(実施例6)

ケーススタディ6:味覚および嗅覚の喪失をもたらしている鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRSwNP)を示す78歳の女性。

【0139】

クロノロジー

【0140】

1日目:慢性鼻副鼻腔炎、喘息およびアレルギー性鼻炎の病歴を有する患者が、診察時に味覚および嗅覚の喪失を訴えた。これは、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、アトピー性喘息およびアレルギーの患者における非IgE媒介性反応とIgE媒介性反応の混合型の例である。患者は、およそ10年前に別の医師によって機能的鼻内内視鏡手術を受けていた。患者は、喘息に対する1日2回のフルチカゾン250/サルメテロール50を含む維持薬剤も摂取し、フルチカゾン経鼻スプレーも定期的に使用していた。内視鏡写真により、鼻ポリープの存在が示されている。図3Aを参照されたい。現時点では、レボセチリジン、5mg、経口的に1日1回、およびモンテルカスト10mg、1日1回を治療レジメンに加えた。

【0141】

4日目:洞のCTスキャンにより、以前中間の鼻甲介が部分的に切除された両側の鼻洞が証明された。副鼻腔、最も重要なことには左側の上顎洞に粘膜肥厚があった。

療法:

レボセチリジン 5mg、経口投与、就寝前

モンテルカスト 10mg、経口投与、就寝前

既存の薬剤:

Advair(登録商標)(フルチカゾン/サルメテロール、50/250、治療中に中断した

アルブテロール、治療中に中断した

フルチカゾン経鼻スプレー、治療中に中断した

10

20

30

40

50

Cymbalta(登録商標)(デュロキセチン)、60mg、経口投与、1日1回

オメプラゾール、20mg、経口投与、1日1回

ロラゼパム、1mg、経口投与、1日1回

【0142】

148日目:患者は、レボセチリジン+モンテルカストを、それぞれ1日1回摂取したおよそ2カ月後に彼女の嗅覚および味覚が戻ったことを報告した。患者は、直近の来診の2カ月前にAdvair(登録商標)(フルチカゾン/サルメテロール)250/50の使用を停止し、1カ月後にアルブテロールレスキュー吸入器の使用を停止したことも報告した。粘膜の腫脹の著しい減少を示す左上顎洞の写真を撮った。図3Bを参照されたい。

【0143】

323日目:患者は、鼻腔内および上顎洞の粘膜の継続的かつ有意な改善を示した。レボセチリジンおよびモンテルカストを開始してから患者の味覚および嗅覚は元に戻り、合間に気道感染症は生じなかった。内視鏡写真により、呼吸粘膜および関連する鼻腔内および鼻腔の解剖学的形態が正常に戻っていることが示されている。図3Cを参照されたい。療法は進行中である。

関係する理学的検査(段階的な試験):

耳:灰色の鼓膜、正常なランドマーク

鼻:内視鏡/写真で証明されたポリープ状の粘膜の変化

喉:扁桃腺摘出術後の正常な中咽頭の状態

頸部:右頸部の癒痕は十分に治癒した

【0144】

転帰:慢性の炎症性気道疾患の消散/味覚および嗅覚の修復;アトピー性喘息およびアレルギー制御の改善/合間の感染症または喘息の増悪なし/生活の質の改善/合併症なし。

【0145】

(実施例7)

インフルエンザを治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの併用投与の相乗効果

レボセチリジンおよびモンテルカストを用いた本発明者の臨床試験に基づいて、対照試験では以下の結果が予測される。典型的なインフルエンザの症状:頭痛、発熱、乾性咳および極度の疲労を示している15~30歳の年齢(かつ他の合併している疾患過程がない)患者20人のコホートを同定し、4つの治療群に分ける。第1群(CONTROL)は、2種のプラセボ錠剤のそれぞれを、10日間にわたって毎日同じ時間に一緒に投与される。第2群(LEVO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびプラセボ錠剤を、10日間にわたって毎日同じ時間に同時に受ける。第3群(MONT)は、モンテルカスト10mgの経口投与およびプラセボ錠剤を10日間にわたって毎日同じ時間に同時に受ける。第4群(COMBO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびモンテルカスト10mgの経口投与を、10日間にわたって同時に受ける。

【0146】

CONTROL患者は、インフルエンザの「正常な」過程を示し、症状は7~10日間持続する。検査値は、完全な血球数、包括的な代謝パネル、C反応性タンパク質、T細胞リンパ球パネルおよびB細胞リンパ球パネル、胸部X線、および気道のウイルスの好気培養からなるものとする。バイタルサインを最初の来診時に記録し、患者の発熱プロファイルをしばらくの間追跡する。症状が消散するまでの時間(ゼロ時間~薬剤の1回目の投与)に加えて、症状(頭痛、発熱、咳、疲労)の発症、持続時間および強度を記録する。第2のエンドポイントデータは、完全な活動、仕事/学校に戻るまでにかかる時間を含む。

【0147】

LEVO患者は、疾患過程の著しい短縮は伴わずに発熱プロファイルおよび全体的な疲労感の軽減を示す。

【0148】

MONT患者は、うっ血および息切れの症状の改善を示す。

【0149】

10

20

30

40

50

COMBO患者は、症状の回復および3日超の疾患過程の全体的な短縮を示す。患者は、CONTROL、LEVOおよびMONTでの7~10日と比較して、3~5日後には疾患の病態が限定される/疾患の病態を示さない。

【0150】

結果は該組合せの相乗効果と一致している。

【0151】

(実施例8)

ライノウイルスを治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの併用投与の相乗効果の試験

レボセチリジンおよびモンテルカストを用いた治療により、HRV-16の実験的な接種に付随する鼻炎の症状の持続時間および/または重症度が減少するかどうかを試験するために設計された無作為化二重盲検プラセボ対照試験への参加のために、ヒトライノウイルス16 (HRV-16) に対する検査陰性である非アトピー性の健康なボランティア100人のコホートを同定した。試験の開始時に最大流量計を参加者に支給し、参加者に、無作為化する前の7日間にわたって毎日、接種の7日前、および次いで接種の14日後に、最大流量および感冒の症状の日誌を記入するよう求めた。ベースライン時、急性の感冒相の間、および回復時に鼻洗浄液検体、痰検体、および血液検体を参加者から採取した。

【0152】

Jacksonスケールを使用して、13種の感冒の症状(咳、鼻汁、くしゃみ、鼻づまり、咽頭炎、頭痛、倦怠感、寒気、悪寒戦慄、発熱、喉頭炎、関節痛または筋肉痛、および涙目または焼けるような目の痛み)を、4点の尺度(0、存在しない; 1、軽度; 2、中程度; および3、重篤)で評価する。試験期間中、症状を1日2回スコア化し、各症状についての最高値を使用して毎日の最高症状スコアの総計を算出する(TDHSS; 1日の可能性のある最大スコアは39である)。

【0153】

参加者を無作為化し、4つの治療群に分ける。第1群(CONTROL)は、2種のプラセボ錠剤のそれぞれを試験期間中、毎日同じ時間に一緒に投与される。第2群(LEVO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびプラセボ錠剤を試験期間中、毎日同じ時間に同時に受ける。第3群(MONT)は、モンテルカスト10mgの経口投与およびプラセボ錠剤を試験期間中、毎日同じ時間に同時に受ける。第4群(COMBO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびモンテルカ

【0154】

参加者全員にHRV-16を同時に接種し、試験薬剤/プラセボを開始する。接種日に取得した試料を、マルチプレックスポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により、他の呼吸器ウイルスの存在について分析する。

【0155】

鼻洗浄液由来のウイルス力価を、WI38細胞(ヒト肺二倍体細胞; ViroMed、Minnetonka、Minnesota)を含有する組織培養チューブ4つに、段階的に10倍希釈した試料($10^0 \sim 10^{-7}$)のそれぞれを接種し、33℃で10日間、回転させながらインキュベートした後に算出する。チューブを24時間の時点、次いで1日おきに、10日目まで読み取る。TCID₅₀を、チューブの50%の感染が可能な濃度として算出する。ウイルス力価は、1ミリリットル当たりのTCID₅₀として表される。鼻洗浄液試料から全RNAを抽出し、逆転写し、HRV RNAの数量を測定する。

【0156】

最大流量、痰および鼻の細胞数およびパーセンテージ、感冒の症状スコア、ウイルスの排出およびRNAを含めた転帰を、ウィルコクソン順位和検定を用いて比較する。鼻の好酸球の検出を含むカテゴリー的転帰を、フィッシャーの直接確率検定を用いて比較する。毎日記録されたデータ(症状スコア)について、4つの試験週間(ベースライン、無作為化、急性期、回復期)のそれぞれについての平均値および最大値を算出し、群間で比較する。連続的な転帰を中央値(四分位範囲[IQR])として要約する。両側性のP<0.05を統計的に有意

10

20

30

40

50

であるとみなす。

【0157】

レボセチリジンおよびモンテルカストを用いた本発明者の臨床試験に基づいて、対照試験では以下の結果が予測される。

【0158】

CONTROL患者は、一般的な感冒の「正常な」過程を示し、症状は7~10日間持続することが予測される。

【0159】

LEVO患者は、全体的な疾患過程の持続時間は目に見えるほどには短縮せずに、一般的な感冒の症状(TDHSS)の軽度~中程度の低下を示すことが予測される。

【0160】

MONT患者は、咳およびうっ血の症状の改善を示す。

【0161】

COMBO患者は、症状の回復および3日超の疾患過程の全体的な短縮を示すことが予測される。患者は、CONTROL、LEVOおよびMONTでの7~10日と比較して、HRVを摂取した3~5日後には疾患の病態が限定される/疾患の病態を示さないことが予測される。

【0162】

(実施例9)

鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎(CRSwNP)を治療するための、レボセチリジンとモンテルカストの併用投与の相乗効果の試験

レボセチリジンおよびモンテルカストを用いた治療により、鼻ポリープおよび慢性鼻副鼻腔炎に付随する症状の数およびサイズが減少するかどうかを試験するために設計された、無作為化二重盲検プラセボ対照試験への参加のために、CRSwNPと診断されたボランティアのコホートを同定する。試験の開始時に、参加者のそれぞれは、(1)ベースラインの副鼻腔CTスキャン、(2)鼻の、写真を伴う内視鏡による評価、および(3)標準化された疾患特異的な生活の質(QOL)についての質問、例えば、鼻結膜炎に関する生活の質についての質問を受ける。

【0163】

参加者を無作為化し4つの治療群に分ける。第1群(CONTROL)は、2種のプラセボ錠剤のそれぞれを試験期間中、毎日同じ時間に一緒に投与される。第2群(LEVO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびプラセボ錠剤を試験期間中、毎日同じ時間に同時に受ける。第3群(MONT)は、モンテルカスト10mgの経口投与およびプラセボ錠剤を試験期間中、毎日同じ時間に同時に受ける。第4群(COMBO)は、レボセチリジン5mgの経口投与およびモンテルカスト10mgの経口投与を試験期間中、同時に受ける。

【0164】

12カ月間にわたって、参加者を2カ月ごとに評価する。参加者の鼻腔の内視鏡写真を撮って、鼻ポリープの数およびサイズならびに炎症のレベルを記録する。生活の質についての質問を繰り返す。試験完了時に、各参加者について、(1)ベースライン検査と比較するための追跡の副鼻腔のCTスキャン、(2)内視鏡写真、および(3)最終的なQOL質問を得る。

【0165】

レボセチリジンおよびモンテルカストを用いた本発明者の臨床試験に基づいて、対照試験では以下の結果が予測される。

【0166】

CONTROL患者は、試験の間に、鼻ポリープの数およびサイズについて限られた改善を示す、または改善を示さず、同様にQOLについても限られた改善を示す、または改善を示さないことが予測される。

【0167】

LEVO患者は、試験の間に、鼻ポリープの数およびサイズについて軽度~中程度の改善、および/またはQOLについて軽度~中程度の改善を示すことが予測される。

【0168】

10

20

30

40

50

MONT患者は、試験の間に、鼻ポリープの数およびサイズについて軽度～中程度の改善、および/またはQOLについて軽度～中程度の改善を示すことが予測される。

【 0 1 6 9 】

COMBO患者は、QOLについて、CONTROL、LEVOおよびMONTと比較して有意な改善を示すことが予測される。COMBO患者は、鼻ポリープの数およびサイズの有意な減少を示すことがさらに予測される。

【 図 1 】

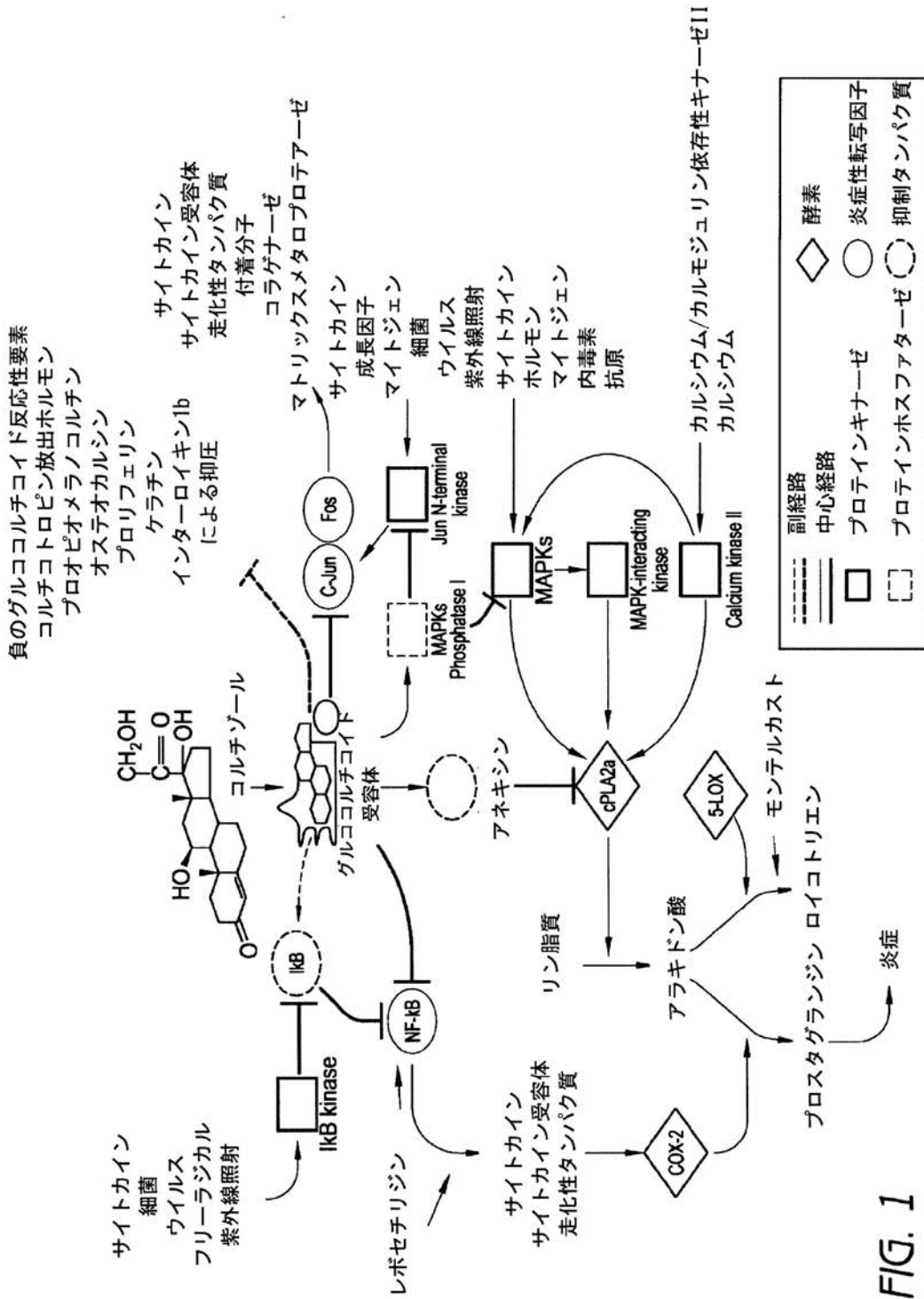


FIG. 1

【 図 2 】

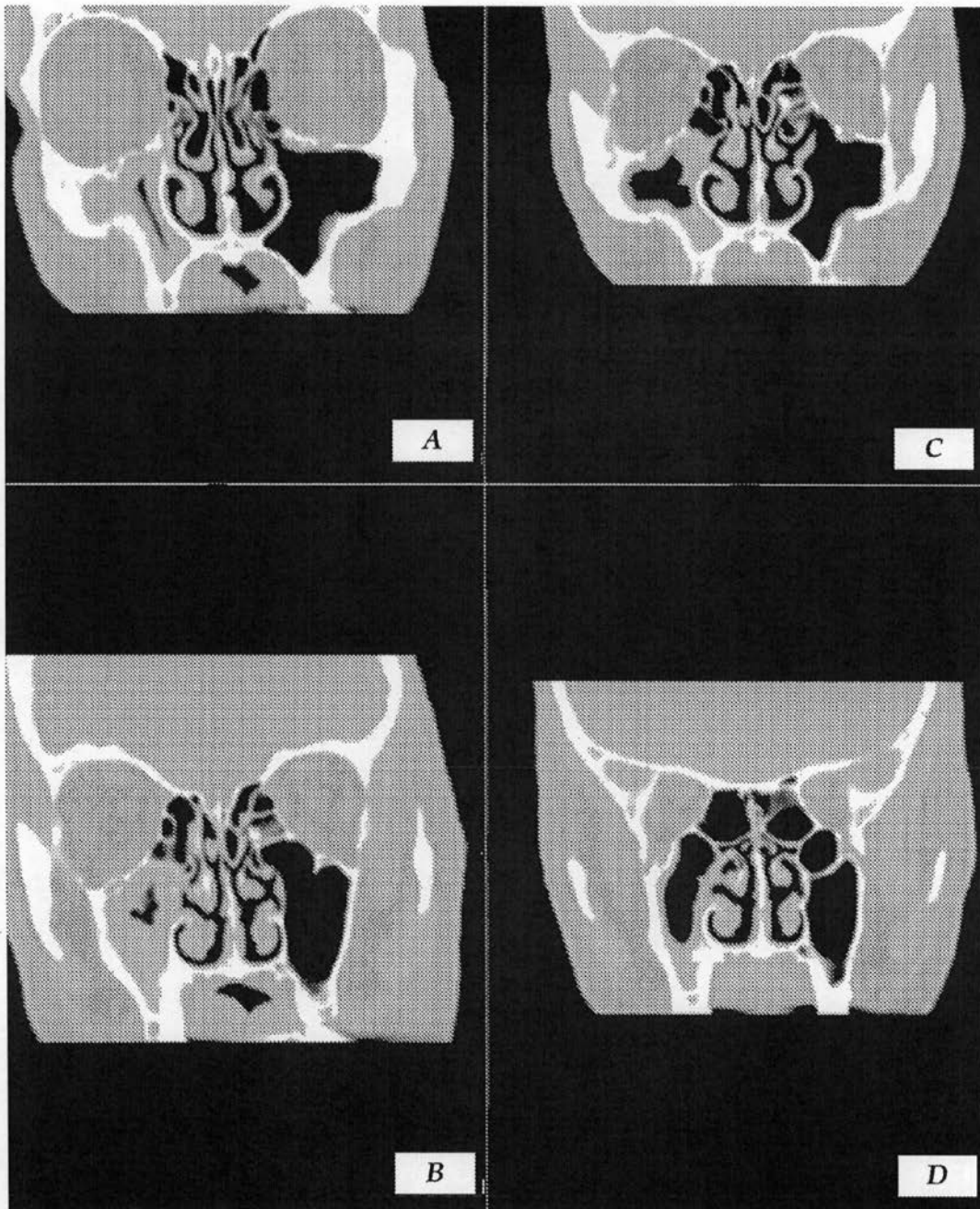


FIG. 2

【 図 3 A 】

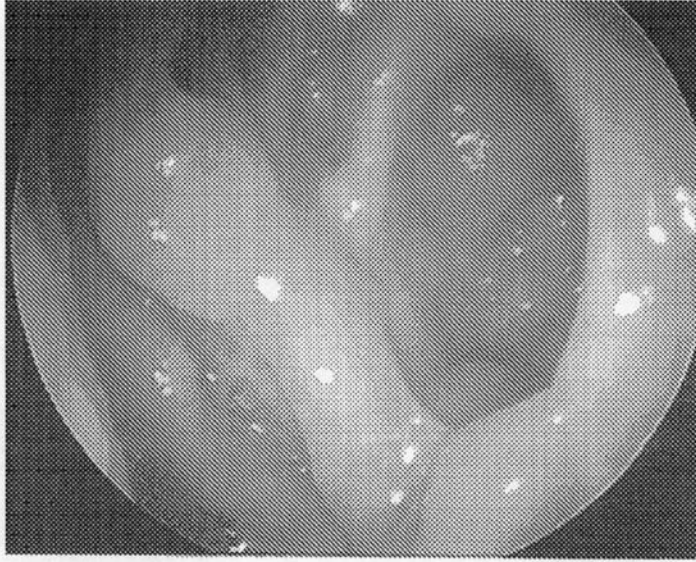


FIG. 3A

【 図 3 B 】

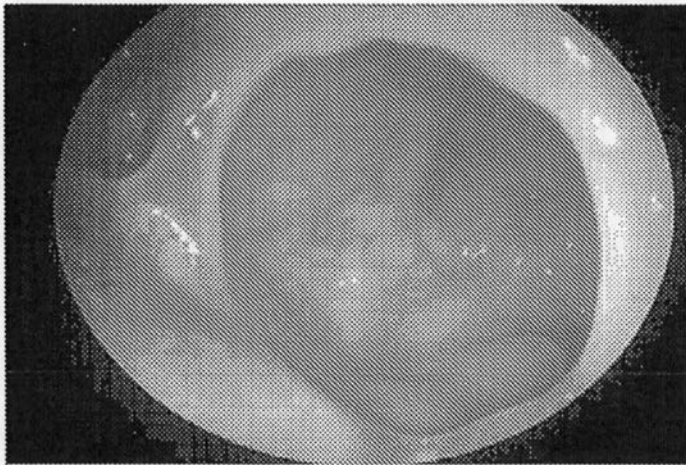


FIG. 3B

【 図 3 C 】

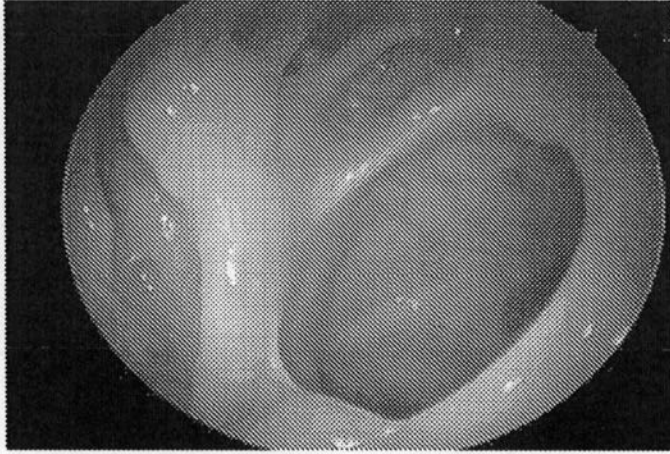


FIG. 3C

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/16	(2006.01)		A 6 1 P	31/16		
A 6 1 P 11/02	(2006.01)		A 6 1 P	11/02		

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 BC50 DA08 GA16 MA02 MA03 MA04 NA05
ZA59 ZB33

【外国語明細書】
2015180701000001.pdf