

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年11月5日(2020.11.5)

【公開番号】特開2020-121985(P2020-121985A)

【公開日】令和2年8月13日(2020.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-032

【出願番号】特願2020-68158(P2020-68158)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月1日(2020.5.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

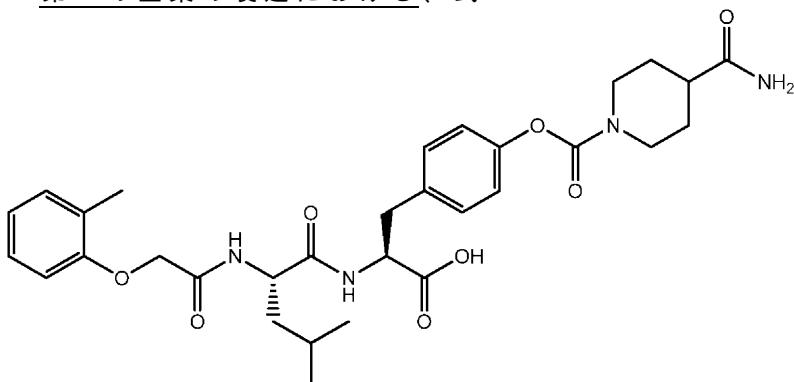
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

眼投与によるヒト対象における眼炎症状態の処置のための組み合わせの使用のための、
第一の医薬の製造における、式I



の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異

性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体の使用；および

第二の医薬の別個の製造における有効量の追加の治療用物質の使用であって、該追加の治療用物質がシクロスボリンAまたはリフィテグラストである、使用。

【請求項 2】

前記眼炎症状態が、ドライアイ疾患、非感染性ブドウ膜炎、非感染性結膜炎、虹彩炎、および強膜炎からなる群より選択される、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記第一の医薬が約0.01 mg～約2 mgの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む、請求項1に記載の使用。

【請求項 4】

前記第一の医薬が4週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項1に記載の使用。

【請求項 5】

前記第一の医薬が6週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項1に記載の使用。

【請求項 6】

前記第一の医薬が8週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項1に記載の使用。

【請求項 7】

前記第一の医薬が10週の使用までの期間にわたるために製造される、請求項1に記載の使用。

【請求項 8】

前記第一の医薬が12週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項1に記載の使用。

【請求項 9】

前記追加の治療用物質がリフィテグラストであり、かつ、前記第二の医薬が約0.01 mg～約10 mgのリフィテグラストを含む、請求項1に記載の使用。

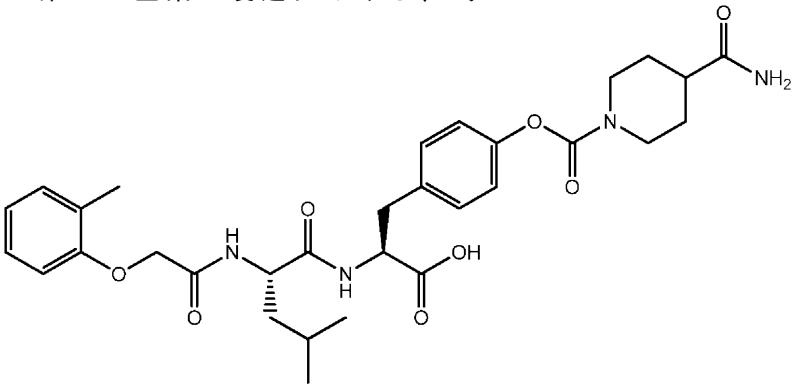
【請求項 10】

前記追加の治療用物質がシクロスボリンAであり、かつ、前記第二の医薬が約0.001 mg～約0.1 mgのシクロスボリンAを含む、請求項1に記載の使用。

【請求項 11】

眼投与によるヒト対象におけるドライアイ疾患の処置のための組み合わせの使用のための、

第一の医薬の製造における、式I



の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体の使用；および

第二の医薬の別個の製造における有効量の追加の治療用物質の使用であって、該追加の治療用物質がシクロスボリンAまたはリフィテグラストである使用。

【請求項 1 2】

前記第一の医薬が約0.01 mg ~ 約2 mgの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記第一の医薬が4週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記第一の医薬が6週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記第一の医薬が8週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記第一の医薬が10週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 7】

前記第一の医薬が12週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 8】

前記追加の治療用物質がリフィテグラストであり、かつ、前記第二の医薬が約0.01 mg ~ 約10 mgのリフィテグラストを含む、請求項11に記載の使用。

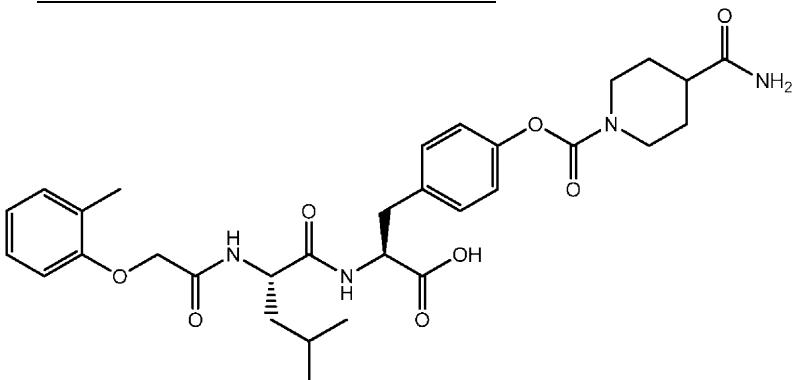
【請求項 1 9】

前記追加の治療用物質がシクロスボリンAであり、かつ、前記第二の医薬が約0.001 mg ~ 約0.1 mgのシクロスボリンAを含む、請求項11に記載の使用。

【請求項 2 0】

眼投与によるヒト対象におけるドライアイ疾患の処置のための組み合わせの使用のための、

第一の医薬の製造における、式I



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体の使用であって、該第一の医薬が約0.01 mg ~ 約2 mgの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含み、12週までの期間にわたる使用のために製造される、使用；および

第二の医薬の別個の製造における有効量の追加の治療用物質の使用であって、該追加の治療用物質が：

(a)シクロスボリンAであり、かつ、該第二の医薬が約0.001 mg ~ 約0.1 mgのシクロスボリンAを含む；または

(b)リフィテグラストであり、かつ、該第二の医薬が約0.01 mg ~ 約10 mgのリフィテグラストを含む、

使用。

【請求項 2 1】

前記第一の医薬が4週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項20に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記第一の医薬が6週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項20に記載の使用。

【請求項 2 3】

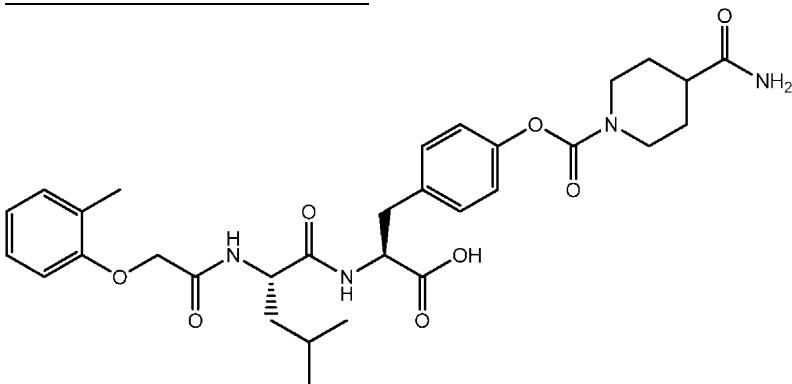
前記第一の医薬が8週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項20に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記第一の医薬が10週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項20に記載の使用。

【請求項 2 5】

眼投与によるヒト対象における眼炎症状態の処置のための組み合わせの使用のための、医薬の製造における、式1



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体、および、有効量の追加の治療用物質の使用であって、該追加の治療用物質がシクロスボリンAまたはリフィテグラストである、使用。

【請求項 2 6】

前記眼炎症状態が、ドライアイ疾患、非感染性ブドウ膜炎、非感染性結膜炎、虹彩炎、および強膜炎からなる群より選択される、請求項25に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記医薬が約0.01 mg～約2 mgの式1の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む、請求項25に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記医薬が4週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項25に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記医薬が6週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記第一の医薬が8週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記第一の医薬が10週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記第一の医薬が12週までの期間にわたる使用のために製造される、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 3】

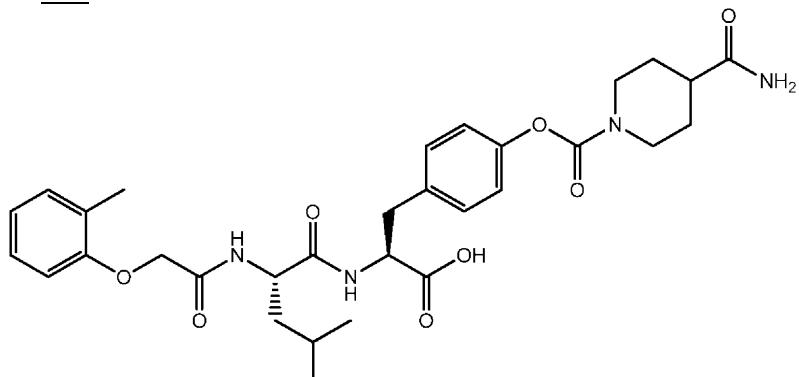
前記追加の治療用物質がリフィテグラストであり、かつ、前記医薬が約0.01 mg ~ 約10 mgのリフィテグラストを含む、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記追加の治療用物質がシクロスボリンAであり、かつ、前記医薬が約0.001 mg ~ 約0.1 mgのシクロスボリンAを含む、請求項25に記載の使用。

【請求項 3 5】

式I



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体、および、有効量の追加の治療用物質を含む、薬学的組成物であって、該追加の治療用物質がシクロスボリンAまたはリフィテグラストである、該薬学的組成物。

【請求項 3 6】

約0.01 mg ~ 約2 mgの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

前記追加の治療用物質がリフィテグラストであり、かつ、約0.01 mg ~ 約10 mgのリフィテグラストを含む、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

前記追加の治療用物質がシクロスボリンAであり、かつ、約0.001 mg ~ 約0.1 mgのシクロスボリンAを含む、請求項35に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

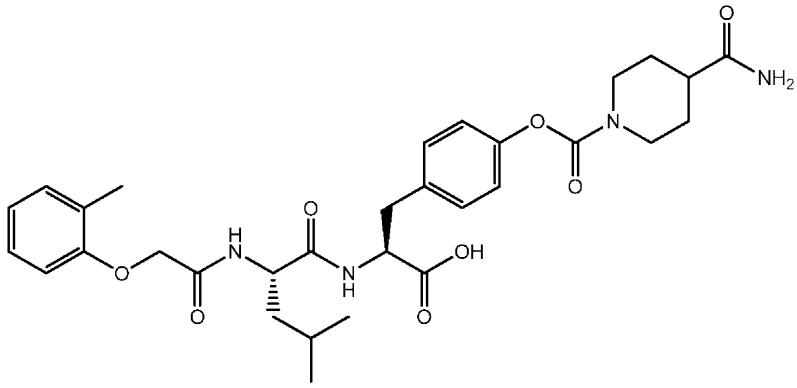
【0 0 2 4】

いかなる機構的理論にも縛られることなく、式Iの化合物の効果は抗炎症および疾患修飾の両方であると考えられる。DEDのマウスモデルにおいて、眼に局部的に投与した場合、式Iの化合物は、角膜上皮閥門機能を改善し、角膜および結膜における炎症マーカーを減少させ、Tリンパ球の結膜への動員およびホーミングを低減し、かつ、驚くことに、抗原提示細胞の流入領域リンパ節への遊走および活性化を阻止した。式Iの化合物は、全身投与すると無効であった。これは、白血球輸送におけるインテグリンの周知の役割を考慮すると驚くべきことである。白血球輸送の遮断が、式Iの化合物などのインテグリン 4アンタゴニストの唯一のまたは少なくとも主な作用機作であったならば、全身薬物曝露は眼表面での薬物曝露よりも重要であると推論することができる。白血球輸送は、循環中の白血球が、細胞接着分子VCAM-1およびMAdCAMとの相互作用を通じて、炎症部位で血管内壁を遊出する前に、それらに結合したインテグリン 4アンタゴニストによって阻害される。式Iの化合物の局所投与経路はこの動物モデルにおけるDEDの徴候を処置する際に有効で

あつたが、全身経路は有効ではなかったという事実は、インテグリン4拮抗作用による全身効果ではなく局部的効果を示唆するものである。この局部的効果は、インテグリン4アンタゴニスト、すなわち式1の化合物に特異的であり、局所用デキサメタゾンホスフェートがDED関連の角膜染色を改善したが抗原提示細胞の流入領域リンパ節への遊走を改善しなかつたという点で、局所用ステロイド処置（デキサメタゾンホスフェート）と区別されると考えられる。当業者であれば、これらの考察から、インテグリン4拮抗作用の治療効果は独特のメカニズムを用いることを理解することができよう。この独特的メカニズムの重要な疾患修飾局面は、局所用ステロイドなどの他の薬物と共有しないメカニズムである、流入領域リンパ節レベルでの、DEDで見られる免疫サイクルの妨害である。

[本発明 1001]

眼炎症状態を処置する際に使用するための、式1



(1)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む薬学的組成物。

[本発明1002]

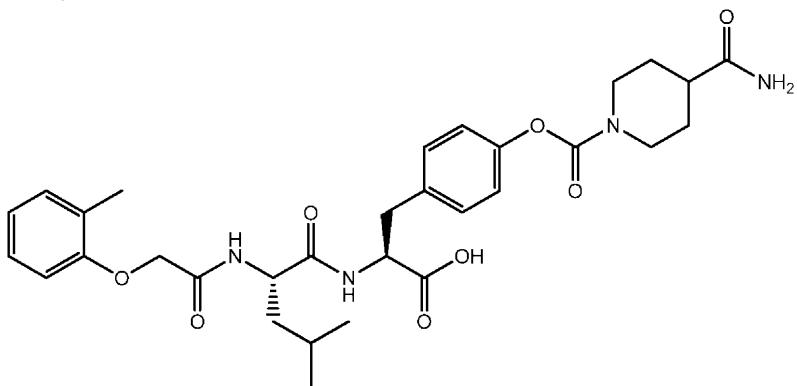
眼投与に適している、本発明1001の薬学的組成物。

[本発明1003]

前記眼炎症状が、ドライアイ疾患、非感染性ブドウ膜炎、非感染性結膜炎、虹彩炎、および強膜炎からなる群より選択される、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1004]

式 1



(1)

の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含み、

眼投与に適している、薬学的組成物。

[本発明1005]

点眼剤、ゲル、軟膏、噴霧剤、またはミストとして製剤化されている、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1006]

点眼液として製剤化されている、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1007]

前記点眼液が、約10mg/mL～約100mg/mL、好ましくは約30mg/mL～約50mg/mLの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体を含む、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。
[本発明1008]

前記点眼液の個別の用量が約10μL～約100μLの体積を有する、本発明1006または本発明1007の薬学的組成物。

[本発明1009]

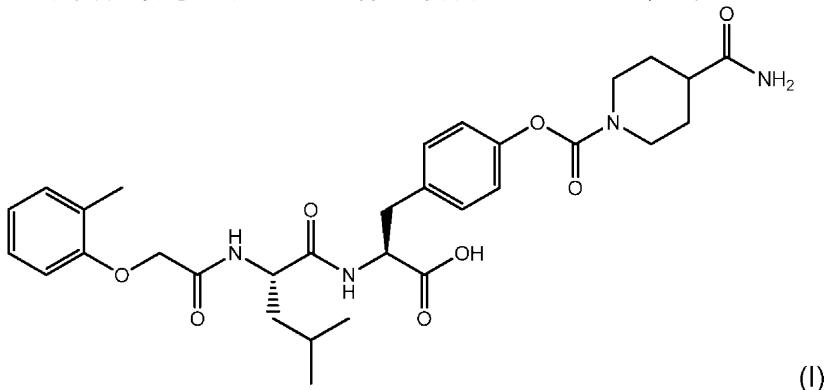
薬学的に許容される塩がカリウム塩である、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1010]

1つまたは複数の追加の治療用物質をさらに含み、該追加の治療用物質が、(a)シクロスボリンA；(b)デキサメタゾン塩基、デキサメタゾンホスフェート、ジフルプレドナート、フルオシノロン、フルオロメトロン塩基、フルオロメトロンアセテート、ロテプレドノール、プレドニゾロンアセテート、プレドニゾロンホスフェート、リメキソロン、およびトリアムシノロンアセトニドからなる群より選択されるステロイド；(c)プロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、およびネパフェナクからなる群より選択される非ステロイド性抗炎症剤；ならびに(d)LFA-1アンタゴニストからなる群より選択される、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1011]

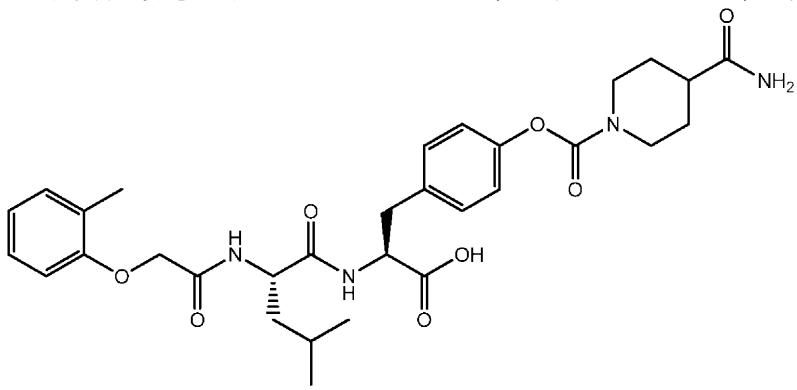
眼炎症状態を処置する際に使用するための、式I



の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体。

[本発明1012]

眼炎症状態を処置するための医薬の製造における、式I



の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、もしくは鏡像異性体の使用。

[本発明1013]

前記眼炎症状態が、ドライアイ疾患、非感染性ブドウ膜炎、非感染性結膜炎、虹彩炎、および強膜炎からなる群より選択される、本発明1011または本発明1012の化合物または使用。

[本発明1014]

前記医薬が、1つまたは複数の追加の治療用物質と組み合わせて使用するためのものであり、該追加の治療用物質が、(a)シクロスボリンA；(b)デキサメタゾン塩基、デキサメタゾンホスフェート、ジフルプレドナート、フルオシノロン、フルオロメトロン塩基、フルオロメトロンアセテート、ロテプレドノール、プレドニゾロンアセテート、プレドニゾロンホスフェート、リメキソロン、およびトリアムシノロンアセトニドからなる群より選択されるステロイド；(c)プロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、およびネパフェナクからなる群より選択される非ステロイド性抗炎症剤；ならびに(d)LFA-1アンタゴニストからなる群より選択される、本発明1012または本発明1013の使用。

[本発明1015]

前記薬学的に許容される塩がカリウム塩である、前記本発明のいずれかの化合物または使用。