

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年7月27日(27.07.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/126488 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/202 (2006.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/001331
- (22) 国際出願日: 2017年1月17日(17.01.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-007139 2016年1月18日(18.01.2016) JP
- (71) 出願人: 持田製薬株式会社(MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 兼廣 秀生(KANEHIRO Hideo); 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外(WATANABE Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目3番3号 友泉岩本町ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PSORIASIS TREATMENT COMPOSITION AND TREATMENT METHOD

(54) 発明の名称: 乾癬治療用組成物および治療方法

(57) Abstract: The present invention provides a self-emulsifying composition for the prevention and treatment of autoimmune skin diseases or inflammatory skin diseases such as psoriasis, the self-emulsifying composition being orally administered with a specific dosage regimen, such as intermittent administration, combination-sequential administration with an existing therapeutic agent or performing administration differently in the increment phase and the remission or non-active phase. The self-emulsifying composition comprises as an active ingredient ω3 polyunsaturated fatty acids, pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable esters thereof, pharmaceutically acceptable amides thereof, or pharmaceutically acceptable phospholipids thereof, and further comprises an emulsifier.

(57) 要約: 本発明は、間欠投与、既存治療薬との併用・シークエンシャル投与および憎悪期と寛解期または非活動期で異なる投与を行う等の特定の用法・用量で経口投与される、ω3多価不飽和脂肪酸又はそれらの製薬学上許容しうる塩類、又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類、又はそれらの製薬学上許容しうるアミド類、又はそれらの製薬学上許容しうるリン脂質類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有する自己乳化組成物であり、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患を予防・治療するための自己乳化組成物を提供する。



WO 2017/126488 A1

明 細 書

発明の名称：乾癬治療用組成物および治療方法

技術分野

[0001] 本発明は、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療のための、 ω 3多価不飽和脂肪酸又はそれらの製薬学上許容しうる塩類、又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類、又はそれらの製薬学上許容しうるアミド類、又はそれらの製薬学上許容しうるリン脂質類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物に関する。また、本発明は、該自己乳化組成物を用いた自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療方法に関する。

背景技術

[0002] 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患では、多くの治療薬が提供されているが、現在の治療薬は、例えば、重篤な副作用又は不十分な治療効果のため全ての患者に対して満足すべき結果を必ずしも提供していない。例えば、良好な療法を必要とする1つの例示的な自己免疫性皮膚疾患は乾癬である。乾癬は、人口の約2～3%で発症するT細胞媒介性の全身性炎症性皮膚疾患であり、増悪期と寛解期を繰り返して完治が困難な疾患であり、この病気に罹った患者についての生活の質に対して重大な影響を与えている。

[0003] 種々の治療薬が乾癬を治療する試みにおいて開発されてきたが、有効性、副作用および患者の服薬負担（頻回服薬・服薬にかかる時間、費用）等の点において必ずしも満足すべき治療薬がない状況にある。乾癬に対する既存治療剤は、例えば日本では、外用剤として活性型ビタミンD3誘導体、ステロイドおよびこれらの配合剤が、経口剤としてシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラストおよびステロイドが、また注射剤としてセクキヌマブ、ウスチキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブ等の抗炎症性サイトカイン抗体がある。しかしながら、外用剤は有効性が必ずしも十分ではなく、全身の患部に塗布する煩雑性および着服時の

不快感があり、また、ステロイドには皮膚委縮や紫斑の副作用および使用中止後の急性憎悪がある。経口剤のシクロスポリンには腎障害や血圧上昇の副作用があり、エトレチナートには催奇形性や骨発育障害の副作用がありアメリカおよびカナダでは販売中止になっており、アプレミラストは非臨床試験において胚・胎児毒性を有することが示されたため妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされており、ステロイドには臓器障害性の副作用および使用中止後の急性憎悪がある。抗炎症性サイトカイン抗体注射剤は、肺炎や肺結核等の感染増悪リスク等の副作用や頻回服薬の時間的・費用的負担等の課題がある。

[0004] ω 3多価不飽和脂肪酸（以下、 ω 3PUFAと記す）又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類を乾癬患者に毎日経口投与した臨床試験報告がされているが、有効とする報告および無効とする報告の両方がある。イコサペント酸エチル（以下、EPA-Eと記す）（エパデール）1.8g/日、2.7g/日または3.6g/日を乾癬患者に4週間～12ヶ月間毎日経口投与すると症状が改善したとする報告（非特許文献1～5）がある一方、EPA-E 51%およびドコサヘキサエン酸エチルエステル（以下、DHA-Eと記す）32%を含有する ω 3PUFAエチルエステル（K85）6g/日を乾癬患者に4ヶ月間毎日経口投与しても有効性は認められなかったとする報告（非特許文献6）、あるいはイコサペント酸（以下、EPAと記す）のトリグリセリドエステル約18%およびドコサヘキサエン酸（以下、DHAと記す）のトリグリセリドエステル約12%を含有するMaxEPA 18g/日を乾癬患者に8週間毎日経口投与しても有効性は認められなかったとする報告（非特許文献7）がある。また、EPA-EやDHA-Eを含有する脂肪酸混合物とビタミンDとを含有する乾癬治療用経口製剤のアイデアが報告されているが、実際に有効であることを示す記載はなく（特許文献1）、 ω 3PUFA又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類の乾癬予防および／または治療効果に関しては未だに一定した評価が得られていない。

[0005] ω 3PUFA又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類をおよび乳化剤

を含有する自己乳化組成物が知られている。例えば、エタノールの含量が少ない自己乳化組成物として、 $\omega 3$ P U F A と親水性親油性バランス（以下、H L B と記す）10以上の乳化剤とを含有する自己乳化性、空腹時における経口吸収性・吸収速度が良好な自己乳化組成物が報告されている（特許文献2～7）。脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸とを含む脂肪酸油混合物と少なくとも一種の界面活性剤とを含む自己乳化組成物が報告されている（特許文献8～10）。 $\omega 3$ P U F A と界面活性剤とを含み水性液体と接触して約100nm～約3 μ mの中央粒子サイズを有するエマルションを形成する自己乳化組成物が報告されている（特許文献11）。

特許文献2～8には、これらの自己乳化組成物は経口投与した際の吸収性が良いことが記載されている。しかしながら、これらの自己乳化組成物を自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療に使用することの記載はない。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開WO2013／150384号パンフレット
特許文献2：国際公開WO2010／134614号パンフレット
特許文献3：国際公開WO2015／008848号パンフレット
特許文献4：国際公開WO2015／008849号パンフレット
特許文献5：国際公開WO2016／117057号パンフレット
特許文献6：国際公開WO2016／117621号パンフレット
特許文献7：国際公開WO2016／117629号パンフレット
特許文献8：国際公開WO2010／103402号パンフレット
特許文献9：国際公開WO2010／103404号パンフレット
特許文献10：国際公開WO2010／119319号パンフレット
特許文献11：国際公開WO2011／047259号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：日本皮膚科学会雑誌 101巻13号、1713－1716、1991

非特許文献2：皮膚科紀要 86巻4号、471－476、1991

非特許文献3：D e r m a t o l o g i c a (1991) V o l . 182、225－230

非特許文献4：臨床皮膚科 46巻、141－144、1992

非特許文献5：臨床と研究 70巻6号、1959－1964、1993

非特許文献6：T h e E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e (1993) V o l . 328、No. 25、1812－1816

非特許文献7：B r i t i s h J o u r n a l o f D e r m a t o l o g y (1988) V o l . 118、No. 1、77－83

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上述した自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患、特に乾癬における薬物療法において、種々の薬物が利用可能となっているが、その治療満足度は低い。

予防および／または治療効果が高い、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

憎悪期を短縮および／または寛解期または非活動期を延長する、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

副作用が少ない、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

投与頻度を減少させ患者の服薬負担を軽減させる、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

服薬にかかる時間を減少させ患者の服薬負担を軽減させる、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望

まれている。

服薬にかかる費用を減少させ患者の服薬負担を軽減させる、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

併用することにより既存治療薬の投与頻度および／または投与量を減少させて既存治療薬が有する課題（有効性、副作用および患者の服薬負担（頻回服薬・服薬にかかる時間、費用）等）の少なくとも1つを解決する、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物が望まれている。

上記の性質のうち少なくとも1つ以上を改善する自己乳化組成物を提供することが本発明の課題である。

さらに、上記の性質のうち少なくとも1つ以上を改善する、当該自己乳化組成物を用いた、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療方法を提供することが本発明の課題である。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、間欠投与、既存治療薬との併用・シークエンシャル投与および憎悪期と寛解期または非活動期で異なる投与を行う等の特定の用法・用量で経口投与される、 ω 3 P U F A又はそれらの製薬学上許容しうる塩類、又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類、又はそれらの製薬学上許容しうるアミド類、又はそれらの製薬学上許容しうるリン脂質類（以下、これらを総称して ω 3 P U F A類と記すことがある）を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有する自己乳化組成物を用いることにより、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患に対して上記課題のうち少なくとも1つ以上を改善する、乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療用組成物、および当該自己乳化組成物を用いた乾癬等の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療方法を提供することが可能となることを見出し、本発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明の第一の態様は以下の自己乳化組成物である。

(1) 2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療のための ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物。

(2) 2日～3週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(3) 2日～2週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(4) 2日～1週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(5) 2日、3日、4日、5日、6日または1週間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(6) 10日毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(7) 2週間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(8) 20日毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(9) 3週間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(10) 4週間または1ヶ月間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(11) 1週間に2日(例えば、月曜日および木曜日、月曜日および金曜日、火曜日および金曜日、火曜日および土曜日、水曜日および土曜日、水曜日および日曜日、木曜日および日曜日)間欠経口投与されることを特徴とする、上記(1)に記載の自己乳化組成物。

(12) 1週間に3日(例えば、月曜日と水曜日および金曜日、月曜日と水

曜日および土曜日、月曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および日曜日、火曜日と金曜日および日曜日、水曜日と金曜日および日曜日）間欠経口投与されることを特徴とする、上記（１）に記載の自己乳化組成物。

（間欠投与）

なお、本明細書で間欠投与とは、例えば２日毎の間欠投与とは、初日投与した場合その２日後に次の投与を行うことをいう。Ｘ日毎と記載した場合は日で期間を計算し、初日投与し、次回はそのＸ日後に投与する。Ｙ週毎と記載した場合は週で期間を計算し、初日投与し、次回はそのＹ週後に投与する。Ｚヶ月毎と記載した場合は、初日投与し、次回はそのＺヶ月後（例えば、初日投与が１０日の場合はＺヶ月後の１０日、また初日投与が２９ないし３１日でＺヶ月後に同日がない場合はＺヶ月後の末日）に投与することを意味する。

また、投与間隔が１週間以上の場合は、投与日を等間隔から前後にずらすこともできる。例えば、１週間間隔の場合は前後１日、２週間間隔の場合は前後２日、３週間間隔の場合は前後３日、４週間間隔の場合は前後４日、５週間間隔の場合は前後５日、６週間間隔の場合は前後６日、７週間間隔の場合は前後１週間等であるが、これらに限定されない。

[0011] （１３） ω ３ＰＵＦＡ類がＥＰＡ、ＤＨＡ、ドコサペンタエン酸（以下、ＤＰＡと記す）、 α リノレン酸（以下、ＡＬＡと記す）、それらの製薬学上許容しうる塩類、それらの製薬学上許容しうるエステル類、それらの製薬学上許容しうるアミド類、それらの製薬学上許容しうるリン脂質類からなる群から選択される少なくとも１つである、上記（１）乃至（１２）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（１４） ω ３ＰＵＦＡ類がＥＰＡまたはＥＰＡ－Ｅである、上記（１）乃至（１３）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（１５）全脂肪酸およびその誘導体中のＥＰＡおよびＥＰＡ－Ｅ含量比が４０質量％以上である、上記（１）乃至（１４）のいずれかに記載の自己乳化

組成物。

(16) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が80質量%以上である、上記(1)乃至(15)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(17) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が96.5質量%以上である、上記(1)乃至(16)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(18) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が50質量%以上である、上記(1)乃至(17)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(19) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が60質量%以上である、上記(1)乃至(18)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(20) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が70質量%以上である、上記(1)乃至(19)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0012] (21) ω 3PUFA類0.5g/日~10g/日で経口投与することを特徴とする、上記(1)乃至(20)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(22) ω 3PUFA類1g/日~8g/日で経口投与することを特徴とする、上記(1)乃至(21)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(23) ω 3PUFA類2g/日~6g/日で経口投与することを特徴とする、上記(1)乃至(22)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(24) ω 3PUFA類4g/日~6g/日で経口投与することを特徴とする、上記(1)乃至(23)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0013] (25) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬、等）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色皰糠疹、紅斑性角化症、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎等）、多発性硬化症、強皮症、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、ベーチェット病、および天疱瘡からなる群から選択される少なくとも1つである、上記（1）乃至（24）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（26）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つであり、好ましくは、乾癬及び類症、皮膚炎群およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つであり、より好ましくは尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つである、上記（1）乃至（25）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（27）血清または血漿中のEPAとアラキドン酸（以下、AAと記す）との比率（以下、EPA／AA比と記す）が0.4未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記（1）乃至（26）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（28）血清または血漿中のEPA／AA比が0.1未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記（1）乃至（2

7) のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0014] (29) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、カナキヌマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用するための、上記(1)乃至(28)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(30) 乾癬及び類症(尋常性乾癬(重症例含む)、関節症性乾癬、乾癬性

紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセス

タット、フルチカゾン、ベパーミノゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用するための、上記(1)乃至(29)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(31) さらにシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびベタメゾンからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する、上記(1)乃至(30)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(32) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化

窒素、チマピプラント、酢酸ロシブトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与するための、上記（１）乃至（３０）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（３３）乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも１つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、ク

ロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与するための、上記（１）乃至（３０）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0015] （３４）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には２～７日からなる群から選択される少なくとも１つの期間毎に間欠経口投与され、症状の改善がみられた場合は１週間～１ヶ月からなる群から選択される少なくとも１つの期間毎に投与間隔を１日または２日ずつ増加して、寛解期または非活動期には１週間～１ヶ月からなる群から選択される少なくとも１つの期間毎に間欠経口投与される、上記（１）乃至（３３）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（３５）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には２～１０ｇ／日経口投与され、症状の改善がみられた場合は１週間～１ヶ月からなる群から選択される少なくとも１つの期間毎に投与量を０．５～１ｇ／日ずつ減量して、寛解期または非活動期には０．５～４ｇ／日経口投与される、上記（１）乃至（３３）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0016] （３６）乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも１つの乳

化剤である、上記（１）乃至（３５）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（３７）HLBが１０以上の乳化剤である、上記（１）乃至（３６）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（３８）ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも２つを含有する、上記（１）乃至（３７）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（３９）自己乳化組成物が、a) 合計量の５０～９５質量％の ω ３PUFA類、

b) ω ３PUFA類１００質量部に対して３～４０質量部のレシチン、

c) ω ３PUFA類１００質量部に対して１０～５０質量部のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも１つの乳化剤、および、

d) エタノールの含量が合計量の４質量％以下であることを特徴とする、上記（１）乃至（３７）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（４０）自己乳化組成物が、a) 組成物の合計量の５０～９５質量％の ω ３PUFA類、

b) 前記合計量の４～２０質量％の、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステルおよびショ糖オレイン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも１つのHLBが１０以上のショ糖脂肪酸エステルである乳化剤、

c) ω ３PUFA、その製薬学上許容しうる塩、エチルエステルおよびトリグリセリドエステルからなる群から選ばれる少なくとも１つの化合物１００質量部に対して５～３０質量部のグリセリン、および

d) エタノールの含量が前記合計量の４質量％以下であることを特徴とする、上記（１）乃至（３７）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(41) 自己乳化組成物が、国際公開WO2010/134614号パンフレット、国際公開WO2015/008848号パンフレット、国際公開WO2015/008849号パンフレット、国際公開WO2016/117057号パンフレット、国際公開WO2016/117621号パンフレット、国際公開WO2016/117629号パンフレット、国際公開WO2010/103402号パンフレット、国際公開WO2010/103404号パンフレット、国際公開WO2010/119319号パンフレットおよび国際公開WO2011/047259号パンフレットに記載されている自己乳化組成物からなる群より選択される少なくとも1つの自己乳化組成物である、上記(1)乃至(37)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0017] 本発明の第二の態様は以下の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法である。

(42) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療が必要な患者に、 ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物を2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与することを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法。

(43) 自己乳化組成物を2日～3週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(44) 自己乳化組成物を2日～2週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(45) 自己乳化組成物を2日～1週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(46) 自己乳化組成物を2日、3日、4日、5日、6日または1週間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／ま

たは治療方法。

(47) 自己乳化組成物を10日毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(48) 自己乳化組成物を2週間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(49) 自己乳化組成物を20日毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(50) 自己乳化組成物を3週間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(51) 自己乳化組成物を4週間または1ヶ月間毎に間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(52) 自己乳化組成物を1週間に(2日例えば、月曜日および木曜日、月曜日および金曜日、火曜日および金曜日、火曜日および土曜日、水曜日および土曜日、水曜日および日曜日、木曜日および日曜日)間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

(53) 自己乳化組成物を1週間に3日(例えば、月曜日と水曜日および金曜日、月曜日と水曜日および土曜日、月曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および日曜日、火曜日と金曜日および日曜日、水曜日と金曜日および日曜日)間欠経口投与することを特徴とする、上記(42)に記載の予防および／または治療方法。

[0018] (54) ω 3PUFA類がEPA、DHA、DPA、ALA、それらの製薬学上許容しうる塩類、それらの製薬学上許容しうるエステル類、それらの製薬学上許容しうるアミド類、それらの製薬学上許容しうるリン脂質類からなる群から選択される少なくとも1つである自己乳化組成物を経口投与する、上記(42)乃至(53)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(55) ω 3PUFA類がEPAまたはEPA-Eである、上記(42)乃至(54)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(56) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が40質量%以上である、上記(42)乃至(55)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(57) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が80質量%以上である、上記(42)乃至(56)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(58) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が96.5質量%以上である、上記(42)乃至(57)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(59) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が50質量%以上である、上記(42)乃至(58)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(60) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が60質量%以上である、上記(42)乃至(58)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(61) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が70質量%以上である、上記(42)乃至(60)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

[0019] (62) ω 3PUFA類0.5g／日～10g／日で経口投与することを特徴とする、上記(42)乃至(61)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(63) ω 3PUFA類1g／日～8g／日で経口投与することを特徴とする、上記(42)乃至(62)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(64) ω 3PUFA類2g／日～6g／日で経口投与することを特徴とする、上記(42)乃至(63)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(65) ω 3PUFA類4g／日～6g／日で経口投与することを特徴とす

る、上記（４２）乃至（６４）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

[0020] （６６）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬、等）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色皰糠疹、紅斑性角化症、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）、多発性硬化症、強皮症、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、ベーチェット病、および天疱瘡からなる群から選択される少なくとも１つである、上記（４２）乃至（６５）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

（６７）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも１つであり、好ましくは、乾癬及び類症、皮膚炎群およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも１つであり、より好ましくは尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも１つである、上記（４２）乃至（６６）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(68) 血清または血漿中のEPA/AA比が0.4未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記(42)乃至(67)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(69) 血清または血漿中のEPA/AA比が0.1未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記(42)乃至(68)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

[0021] (70) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フ

ルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用投与する、上記（42）乃至（69）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

（71）乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグブレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サプタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-01

01、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用投与する、上記(42)乃至(70)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(72) さらにシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびベタメゾンからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する自己乳化組成物を投与する、上記(42)乃至(71)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(73) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、

スプラタストシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノージェンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与する、上記（42）乃至（71）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

（74）乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウスエキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、チ

ルドラキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与する、上記（42）乃至（71）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

[0022]（75）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～7日からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与間隔を1日または2日ずつ増加して、寛解期または非活動期には1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与する、上記（42）乃至（74）のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

（76）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～10g／日経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群か

ら選択される少なくとも1つの期間毎に投与量を0.5～1g/日ずつ減量して、寛解期または非活動期には0.5～4g/日経口投与する、上記(42)乃至(74)のいずれかに記載の予防および/または治療方法。

[0023] (77) 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤であることを特徴とする、上記(42)乃至(76)のいずれかに記載の予防および/または治療方法。

(78) 乳化剤がHLBが10以上の乳化剤であることを特徴とする、上記(42)乃至(77)のいずれかに記載の予防および/または治療方法。

(79) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも2つを含有することを特徴とする、上記(42)乃至(78)のいずれかに記載の予防および/または治療方法。

(80) 自己乳化組成物が、a) 合計量の50～95質量%の ω 3PUFA類、

b) ω 3PUFA類100質量部に対して3～40質量部のレシチン、

c) ω 3PUFA類100質量部に対して10～50質量部のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤、および、

d) エタノールの含量が合計量の4質量%以下であることを特徴とする、上記(42)乃至(78)のいずれかに記載の予防および/または治療方法。

(81) 自己乳化組成物が、a) 組成物の合計量の50～95質量%の ω 3PUFA類、

- b) 前記合計量の4～20質量%の、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステルおよびショ糖オレイン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つのHLBが10以上のショ糖脂肪酸エステルである乳化剤、
- c) ω 3 PUFA、その製薬学上許容しうる塩、エチルエステルおよびトリグリセリドエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して5～30質量部のグリセリン、および
- d) エタノールの含量が前記合計量の4質量%以下であることを特徴とする、上記(42)乃至(78)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

(82) 自己乳化組成物が、国際公開WO2010/134614号パンフレット、国際公開WO2015/008848号パンフレット、国際公開WO2015/008849号パンフレット、国際公開WO2016/117057号パンフレット、国際公開WO2016/117621号パンフレット、国際公開WO2016/117629号パンフレット、国際公開WO2010/103402号パンフレット、国際公開WO2010/103404号パンフレット、国際公開WO2010/119319号パンフレットおよび国際公開WO2011/047259号パンフレットに記載されている予防および／または治療方法からなる群より選択される少なくとも1つの自己乳化組成物であることを特徴とする、上記(42)乃至(78)のいずれかに記載の予防および／または治療方法。

[0024] 本発明の第三の態様は以下の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法である。

(83) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療が必要な患者に、憎悪期にはシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル

、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用して、 ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物を2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与することを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法。

(84) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療が必要な患者に、寛解期または非活動期にはシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾ

ン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用しないで ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物を2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に単独で間欠経口投与することを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法。

[0025] 本発明の第四の態様は以下の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法である。

(85) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療が必要な患者に、 ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物を、増悪期には2～7日からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与間隔を1日または2日ずつ増加して、寛解期または非活動期には1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与することを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法。

(86) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～10g／日経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与量を0.5～1g／日ずつ減量して、寛解期または非活動期には0.5～4g／日経口投与される、上記(85)に記載の予防および／または治療方法。

[0026] 本発明の第五の態様は以下の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療に使用するための、 ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物である。

(87) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療に使用するための、2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与される ω 3PUFA類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有することを特徴とする自己乳化組成物。

(88) 2日～3週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(89) 2日～2週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(90) 2日～1週間からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(91) 2日、3日、4日、5日、6日または1週間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(92) 10日毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(93) 2週間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(94) 20日毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(95) 3週間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(96) 4週間または1ヶ月間毎に間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(97) 1週間に(2日例えば、月曜日および木曜日、月曜日および金曜日、火曜日および金曜日、火曜日および土曜日、水曜日および土曜日、水曜日および日曜日、木曜日および日曜日)間欠経口投与される、上記(87)に記載の自己乳化組成物。

(98) 1週間に3日(例えば、月曜日と水曜日および金曜日、月曜日と水曜日および土曜日、月曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および日曜日、火曜日と金曜日および日曜日、水曜日と金曜日および日曜日)間欠経口投与される、上記(87)乃至(98)に記載の自己乳化組成物。

[0027] (100) ω 3 PUFA類がEPA、DHA、DPA、ALA、それらの製薬学上許容しうる塩類、それらの製薬学上許容しうるエステル類、それらの製薬学上許容しうるアミド類、それらの製薬学上許容しうるリン脂質類からなる群から選択される少なくとも1つである、上記(87)乃至(98)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(101) ω 3 PUFA類がEPAまたはEPA-Eである、上記(87)乃至(100)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(102) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が40質量%以上である、上記(87)乃至(101)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(103) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が80質量%以上である、上記(87)乃至(102)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(104) 全脂肪酸およびその誘導体中のEPAおよびEPA-E含量比が96.5質量%以上である、上記(87)乃至(103)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(105) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が50質量%以上である、上記(87)乃至(104)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(106) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が60質量%以上である、上記(87)乃至(105)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(107) 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのEPAおよびEPA-Eの含量が70質量%以上である、上記(87)乃至(106)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0028] (108) ω 3PUFA類0.5g/日～10g/日で経口投与することを特徴とする、上記(87)乃至(107)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(109) ω 3PUFA類1g/日～8g/日で経口投与することを特徴とする、上記(87)乃至(108)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(110) ω 3PUFA類2g/日～6g/日で経口投与することを特徴とする、上記(87)乃至(109)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(111) ω 3PUFA類4g/日～6g/日で経口投与することを特徴とする、上記(87)乃至(110)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0029] (112) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常

性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬、等）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色皰糠疹、紅斑性角化症、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）、多発性硬化症、強皮症、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、ベーチェット病、および天疱瘡からなる群から選択される少なくとも1つである、上記（87）乃至（111）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（113）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つであり、好ましくは、乾癬及び類症、皮膚炎群およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つであり、より好ましくは尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つである、上記（87）乃至（112）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（114）血清または血漿中のEPA／AA比が0.4未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記（87）乃至（113）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(115) 血清または血漿中のEPA／AA比が0.1未満である自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者に投与するための、上記(87)乃至(114)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0030] (116) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロsporin、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルピナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用する、上記(87)乃至

(115) のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(117) 乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプツール、コバマミド、

フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用する、上記(87)乃至(116)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(118) 自己乳化組成物がさらにシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト、メトトレキサート、トリラムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロンおよびベタメゾンからなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、上記(87)乃至(117)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(119) 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリラムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンネレルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメ

タゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG－0101、AMG－0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキソルビシン、WB1－1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS－1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与する、上記（87）乃至（118）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（120）乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の寛解期または非活動期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチ

ニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパーラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用せず単独で投与する、上記（87）乃至（119）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0031]（121）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～7日からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与間隔を1日または2日ずつ増加して、寛解期または非活動期には1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与する、上記（87）乃至（120）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

（122）自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～10g／日経口投与し、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与量を0.5～1g／日ずつ減量して、寛解期または非活動期には0.5～4g／日経口投与する、上記（87）乃至（121）のいずれかに記載の自己乳化組成物。

[0032] (1 2 3) 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤である、上記(8 7)乃至(1 2 2)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(1 2 4) 乳化剤がHLBが10以上の乳化剤である、上記(8 7)乃至(1 2 3)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(1 2 5) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも2つを含有する、上記(8 7)乃至(1 2 4)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(1 2 6) 自己乳化組成物が、a) 合計量の50～95質量%の ω 3PUFA類、

b) ω 3PUFA類100質量部に対して3～40質量部のレシチン、

c) ω 3PUFA類100質量部に対して10～50質量部のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤、および、

d) エタノールの含量が合計量の4質量%以下であることを特徴とする、上記(8 7)乃至(1 2 4)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(1 2 7) 自己乳化組成物が、a) 組成物の合計量の50～95質量%の ω 3PUFA類、

b) 前記合計量の4～20質量%の、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステルおよびショ糖オレイン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つのHLBが10以上のショ糖脂肪酸エステルである乳化剤、

c) ω 3 PUFA、その製薬学上許容しうる塩、エチルエステルおよびトリグリセリドエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物100質量部に対して5～30質量部のグリセリン、および

d) エタノールの含量が前記合計量の4質量%以下であることを特徴とする、上記(87)乃至(124)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

(128) 自己乳化組成物が、国際公開WO2010/134614号パンフレット、国際公開WO2015/008848号パンフレット、国際公開WO2015/008849号パンフレット、国際公開WO2016/117057号パンフレット、国際公開WO2016/117621号パンフレット、国際公開WO2016/117629号パンフレット、国際公開WO2010/103402号パンフレット、国際公開WO2010/103404号パンフレット、国際公開WO2010/119319号パンフレットおよび国際公開WO2011/047259号パンフレットに記載されている自己乳化組成物からなる群より選択される少なくとも1つの自己乳化組成物である、上記(87)乃至(124)のいずれかに記載の自己乳化組成物。

発明の効果

[0033] 本発明の自己乳化組成物は、間欠投与、既存治療薬との併用・シーケンシャル投与および憎悪期と寛解期または非活動期で異なる投与を行う等の特定の用法・用量で経口投与することで、下記の性質の少なくとも1つを改善する自己乳化組成物を提供することができる。

予防および／または治療効果が高く、憎悪期を短縮および／または寛解期または非活動期を延長し、副作用が少なく、投与頻度を減少させ患者の服薬負担を軽減させ、服薬にかかる時間を減少させおよび／または服薬にかかる費用を減少させ患者の服薬負担を軽減させ、併用することにより既存治療薬の投与頻度および／または投与量を減少させて既存治療薬が有する課題（有効性、副作用および患者の服薬負担（頻回服薬・服薬にかかる時間、費用）等）の少なくとも1つを解決する。

さらに、本発明の自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の予防および／または治療方法は、上記の性質の少なくとも1つを改善することができる。

発明を実施するための形態

[0034] 以下に本発明を詳細に記載する。

本明細書で言及されるすべての特許文献および非特許文献は、個々のそれぞれの特許文献および非特許文献が、具体的および個別に参照により援用されるよう指示されたのと同じ程度に、参照により本明細書に援用される。

本明細書で使用される「約」という単語は、特定の使用の文脈内で、記述される数値のプラスまたはマイナス5%、10%あるいは15%の範囲を指すことがある。例えば、約10は9.5～10.5、9～11あるいは8.5～11.5の範囲を指すことがある。

「約」はまた、値の測定における典型的な誤差または不正確さを説明している。

また、本明細書で使用される「数値」は、特定の使用の文脈内で、記述される数値の一桁下の数値を四捨五入した結果を指すことがある。例えば、10は9.5～10.4の範囲を指すことがある。

[0035] 本発明で使用される「自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患」とは、自己免疫不全を原因または伴って発症する皮膚疾患または炎症を伴う皮膚疾患を含有する。例えば、乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬、等）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色皰糠疹、紅斑性角化症、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性

皮膚炎、等）、多発性硬化症、強皮症、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、ベーチェット病、および天疱瘡等が挙げられ、好ましくは、乾癬及び類症、皮膚炎群およびベーチェット病が挙げられ、より好ましくは尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎およびベーチェット病の皮膚症状が挙げられるが、これらに限定されない。

また、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患患者のうち、血清または血漿中のEPA／AA比が、例えば1.5未満、1.4未満、1.3未満、1.2未満、1.1未満、1.0未満、0.9未満、0.8未満、0.75未満、0.7未満、0.65未満、0.6未満、0.55未満、0.5未満、0.45未満、0.4未満、0.35未満、0.3未満、0.25未満、0.2未満、0.15未満、0.1未満、0.05未満または0.01未満の患者が含有され、好ましくは1.0未満、より好ましくは0.75未満、さらに好ましくは0.7未満、さらにより好ましくは0.5未満、とりわけ好ましくは0.4未満、いっそう好ましくは0.3未満、最も好ましくは0.1未満の患者であるが、これらに限定されない。

[0036] 本発明で使用される「 ω 3PUFA類」とは、EPA、DHA、DPA、ALA等の遊離脂肪酸である ω 3PUFAおよび／または ω 3PUFAの製薬学上許容しうる塩類、エステル類、アミド類およびリン脂質類、または ω 3PUFAの代謝または ω 3PUFAの血液、リンパ液、体液、細胞、組織または臓器への取り込みにつながるその他のあらゆる形態を指す。同様に、「EPA類」、「DHA類」、「DPA類」および「ALA類」とは、各々の遊離脂肪酸および／または各々の遊離脂肪酸の製薬学上許容しうる塩類、エステル類、アミド類およびリン脂質類、または各々の遊離脂肪酸の代謝または各々の遊離脂肪酸の血液、リンパ液、体液、細胞、組織または臓器への取り込みにつながるその他のあらゆる形態を指す。

製薬学上許容しうる塩類は、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、又は酸性アミノ酸との塩などを含むが、これらに限定されない。

金属塩の好適な例としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、*t*-ブチルアミン、*t*-オクチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、ピコリン、リシン、アルギニン、オルニチン、エチレンジアミン、*N*-メチルグルカミン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、グアニジン、2、6-オルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、*N*、*N'*-ジベンジリエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸等との塩、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸との塩、クエン酸等の脂肪族トリカルボン酸との塩、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸との塩、フタル酸等の芳香族ジカルボン酸の塩、桂皮酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシル酸、サリチル酸、*N*-アセチルシステイン等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類との酸付加塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。また、国際公開WO2015/195491号パンフレットに記載された前述のω3PU

F A アミノ酸塩 2 分子をマグネシウムイオン、カルシウムイオン、亜鉛イオン等の 2 価金属イオンでアミノ酸間をイオン結合させた化合物も含み得る。例えば、マグネシウム ビスーリジネート ビスーE P A ジハイドレート、マグネシウム ビスーリジネート モノーE P A、マグネシウム ビスーリジネート ビスーD H A ジハイドレート、マグネシウム ビスーリジネート モノーE P A モノーD H A ジハイドレート、マグネシウム ビスーリジネート ビスーD P A ジハイドレート、等が挙げられるが、これらに限定されない。これらのうち、製薬学上許容しうる塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

製薬学上許容しうるエステル類は、例えばメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、i-プロピルエステルなどのアルキルエステル、およびモノグリセリドエステル、ジグリセリドエステルおよびトリグリセリドエステル（以下、T G エステルと記す）などのグリセリドエステルを含むが、これらに限定されない。モノグリセリドエステルの場合は ω 3 P U F A が 1 ~ 3 位のいずれか 1 箇所にエステル結合した化合物が、ジグリセリドエステルの場合は ω 3 P U F A が 1 ~ 3 位のいずれか 1 箇所にエステル結合した化合物および ω 3 P U F A が 1 位および 2 位または 1 位および 3 位の 2 箇所にエステル結合した化合物が、および T G エステルの場合は ω 3 P U F A が 1 ~ 3 位のいずれか 1 箇所にエステル結合した化合物、 ω 3 P U F A が 1 位および 2 位または 1 位および 3 位の 2 箇所にエステル結合した化合物および ω 3 P U F A が 1 位 ~ 3 位の 3 箇所にエステル結合した化合物が含まれ得る。

製薬学上許容しうるアミド類は、カルボン酸アミド、スルホンアミドおよびリン酸アミドなどのアミド類を含むが、これらに限定されない。

製薬学上許容しうるリン脂質類は、例えばホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロールおよびホスファチジリンイノシトールなどのリン脂質に少なくとも1つの ω 3 PUFAが結合した化合物を含むが、これらに限定されない。

望ましい例は遊離酸、エチルエステル、TGエステル、リン脂質類などであり、遊離酸およびエチルエステルがより望ましい。

さらに具体的に言えば、望ましい例にはEPA、EPA-E、EPAのTGエステル、DHA、DHA-E、DHAのTGエステル、DPA、DPAエチルエステル（以下、DPA-Eと記す）、DPAのTGエステル、ALA、ALAエチルエステル（以下、ALA-Eと記す）およびALAのTGエステルなどが含まれ、EPA、EPA-E、DHA、DHA-E、DPA、DPA-E、ALAおよびALA-Eがより望ましく、EPA、EPA-E、DHAおよびDHA-Eが更に望ましく、EPAおよびEPA-Eが最も望ましい。

また、 ω 3 PUFAは前記以外の ω 3 PUFAを含有する場合もあり、例えば、ヘキサデカトリエン酸（HTA）、エイコサトリエン酸（ETE）、ステアリドン酸（SDA）、エイコサテトラエン酸（ETA）、ヘネイコサペンタエン酸（HPA）、テトラコサペンタエン酸（TPA）またはテトラコサヘキサエン酸（THA）またはそれらの製薬学上許容しうる塩類、エステル類、アミド類およびリン脂質類などが挙げられる。ただし、これらの ω 3 PUFAの含有量は、低いほうが望ましく、より望ましくは重量比で60%未満、55%未満、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、さらに望ましくは重量比で1%未満である。

[0037] 本発明でいうところのEPA-Eとは、 ω 3 PUFAに属するイコサペン

ト酸（CAS登録番号：10417-94-4）のエチルエステル（CAS登録番号：86227-47-6）であり、合成品、半合成品または天然品のいずれでもよく、これらを含む天然油の形態でもよい。ここで、天然品とは、イコサペント酸類を含む天然油から公知の方法によって抽出されたもの、粗精製されたもの、あるいはそれらを更に高度に精製したものを意味する。半合成品は、微生物などにより産生されたイコサペント酸類を含み、また該イコサペント酸類あるいは天然のイコサペント酸類にエステル化、エステル交換等の化学処理を施したものも含まれる。本発明では、EPA-Eとして、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0038] 本発明の自己乳化組成物に用いる原料のEPA-Eの純度は特に限定されないが、通常、本自己乳化組成物の全脂肪酸類中のEPA-Eの含量として、20質量%以上、25質量%以上、30質量%以上、35質量%以上、好ましくは40質量%以上、45質量%以上、50質量%以上、55質量%以上、60質量%以上、65質量%以上、さらに好ましくは70質量%以上、75質量%以上、さらに好ましくは80質量%以上、85質量%以上、より好ましくは90質量%以上、質量%以上、とりわけ好ましくは96.5質量%以上のものがいっそう好ましく、最も好ましくは98質量%以上である。EPAが高純度のもの、例えば、全脂肪酸類中のEPA類含有比が40質量%以上のものが好ましく、60質量%以上のものがより好ましく、70質量%以上のものがさらに好ましく、80質量%以上のものがいっそう好ましく、90質量%以上のものがいっそう好ましく、96.5質量%以上のものがとりわけ好ましく、98質量%以上のものが最も好ましい。また、本自己乳化組成物の全脂肪酸類中のEPA-Eの含量として、40質量%以上、41質量%以上、42質量%以上、43質量%以上、44質量%以上、45質量%以上、46質量%以上、47質量%以上、48質量%以上、49質量%以上、50質量%以上、51質量%以上、52質量%以上、53質量%以上、54質量%以上、55質量%以上、56質量%以上、57質量%以上、58

質量%以上、59質量%以上、60質量%以上、61質量%以上、62質量%以上、63質量%以上、64質量%以上、65質量%以上、66質量%以上、67質量%以上、68質量%以上、69質量%以上、70質量%以上、71質量%以上、72質量%以上、73質量%以上、74質量%以上、75質量%以上、76質量%以上、77質量%以上、78質量%以上、79質量%以上、80質量%以上、81質量%以上、82質量%以上、83質量%以上、84質量%以上、85質量%以上、86質量%以上、87質量%以上、88質量%以上、89質量%以上、90質量%以上、91質量%以上、92質量%以上、93質量%以上、94質量%以上、95質量%以上、96質量%以上、96.5質量%以上、97質量%以上、98質量%以上、99質量%以上である。実質的にDHAを全く含まないか、含んでいても例えば1.0質量%未満、好ましくは0.5質量%未満、より好ましくは0.2質量%未満であるEPAの純度が最も好ましい。つまり、EPA-Eの純度はより高いことが望ましい。

[0039] 本発明の自己乳化組成物に用いる原料のEPA-Eに代えて、EPA-EとDHA-Eとを含む組成物（例えばEPA-EとDHA-Eとの質量比が10:1～1:10、5:1～1:5、4:1～1:5または3:1～1:3の範囲内の混合組成物であるもの、あるいはまたその混合組成物にその混合物の質量より少ない質量の他の脂肪酸もしくはそのエステルもしくはトリグリセリド等を含み得るもの、より具体的には ω 3PUFAエチルエステル）あるいはEPAとDHAとを含む組成物（例えばEPAとDHAとの質量比が10:1～1:10、5:1～1:5、4:1～1:5または3:1～1:3の範囲内の混合組成物であるもの、あるいはまたその混合組成物にその混合物の質量より少ない質量の他の脂肪酸もしくはそのエステルもしくはトリグリセリド等を含み得るもの、より具体的には ω 3PUFA）を使用することも可能である。

また、本発明の前記組成物は、EPA類およびDPA、またはEPA類、DPAおよびHPA、またはEPA類、DPAおよびTPA、またはEPA

類、DPA、HPAおよびTPAを含む場合がある。望ましいEPA類：DPAの比は、99：1～1：99、90：1～1：90、60：1～1：60、40：1～1：40、30：1～1：30、20：1～1：20、10：1～1：10、5：1～1：5、および2：1～1：2である。

また、本発明の前記組成物は、EPA類、DHA類およびDPA、またはEPA類、DHA類、DPAおよびHPA、またはEPA類、DHA類、DPAおよびTPA、またはEPA類、DHA類、DPA、HPAおよびTPAを含む場合がある。望ましいDHA類：DPA比は、1：100以下、1：95以下、1：90以下、1：80以下、1：70以下、1：60以下、1：50以下、1：40以下、1：30以下、1：20以下、1：10以下、1：5以下、1：2以下、1：1以下、2：1以下、5：1以下、10：1以下、20：1以下、50：1以下、および100：1以下である。

また、本発明の自己乳化組成物は ω 3PUFA類以外にAA、リノール酸、 γ リノレン酸、ジホモ- γ -リノレン酸などの ω 6多価不飽和脂肪酸、それらの製薬学上許容しうる塩類、エステル類、アミド類またはリン脂質類を含有する場合もある。ただし、 ω 6多価不飽和脂肪酸の全脂肪酸類中の含有量は低いほうが望ましく、より望ましくは10質量%未満、9質量%未満、8質量%未満、7質量%未満、6質量%未満、5質量%未満、4質量%未満、3質量%未満、2質量%未満、1質量%未満および0.5質量%未満、さらに望ましくは0.2質量%未満である。特に、AAおよびそれらの製薬学上許容しうる塩類、エステル類、アミド類またはリン脂質類（以下、AA類と記す）の全脂肪酸含有量に対する含有量は、低いほうが望ましく、より望ましくは5質量%未満、4質量%未満、3質量%未満、2質量%未満、1質量%未満、0.5質量%未満、0.3質量%未満、0.2質量%未満、0.1質量%未満で、さらに望ましくは0.05質量%未満、最も望ましくは、AA類を実質的に含まない態様がとくに好ましい。

[0040] 本発明の自己乳化組成物における、自己乳化組成物の全量を100質量%としたときの ω 3PUFA類またはEPA類の含量は、50～90質量%、

好ましくは60～86質量%、さらに好ましくは65～80質量%、より好ましくは70～80質量%である。

また、本発明の自己乳化組成物における、自己乳化組成物の全量を100質量%とした ω 3PUFA類またはEPA類の含量は、50質量%以上、51質量%以上、52質量%以上、53質量%以上、54質量%以上、55質量%以上、56質量%以上、57質量%以上、58質量%以上、59質量%以上、60質量%以上、61質量%以上、62質量%以上、63質量%以上、64質量%以上、65質量%以上、66質量%以上、67質量%以上、68質量%以上、69質量%以上、70質量%以上、71質量%以上、72質量%以上、73質量%以上、74質量%以上、75質量%以上、76質量%以上、77質量%以上、78質量%以上、79質量%以上、80質量%以上、81質量%以上、82質量%以上、83質量%以上、84質量%以上、85質量%以上、86質量%以上、87質量%以上、88質量%以上、89質量%以上または90質量%以上、好ましくは55質量%以上、より好ましくは60質量%以上、さらに好ましくは65質量%以上、いっそう好ましくは70質量%以上、よりいっそう好ましくは73質量%以上、とりわけ好ましくは76質量%以上である。

[0041] ω 3PUFA類を含有する様々な市販製品があり、例えば、Incromega™ DHA27、、Incromega™ DHA46、、Incromega™ DHA700E、、Incromega™ DHA700TG、、Incromega™ DHA 500TG、、Incromega™ E400200、、Incromega™ E4030、、Incromega™ E4520、、Incromega™ E460180、、Incromega™ E5020、、Incromega™ E530200、、Incromega™ E6814、、Incromega™ E1050、、Incromega™ E1070、、Incromega™ E3322、、Incromega™ E3525、、Incromega™ E3826、、Incromega™ E7010、、Incromega™ EPA500E

E、TM IncromegaTM EPA500TG、TM IncromegaTM EPA700E、TM IncromegaTM TG0525、TM IncromegaTM TG1040、TM IncromegaTM TG1050、TM IncromegaTM TG3322、TM IncromegaTM TG3322SR、TM IncromegaTM TG4030、TM IncromegaTM TG6015、TM IncromegaTM TG7010、TM IncromegaTM TrioEEおよびIncromegaTM Trio EE (Croda International PLC、TM Yorkshire、England)、およびEPAX6500EE、EPAX6015TG、EPAX6015EE、EPAX6000TG、EPAX6000EE、EPAX6000OTGN、EPAX6000FA、EPAX5500EE、EPAX5000TG、EPAX4510TG、EPAX4020TG、EPAX4020EE、EPAX2050TG、EPAX7010EE、EPAX1050TG、EPAX1050TGN、K85TG、K85EE、およびK80EE (FMC Corporation、Philadelphia、U. S. A.)、また、LovazaTM (Glaxo SmithKline、FL USA)、OmacorTM (Pronova Biopharma AS A、Oslo Norway)、LotrigaTM (Takeda Pharmaceutical Co.、Ltd.、Osaka Japan) などがある。これらの製品を購入し、本発明の自己乳化組成物に使用してもよい。

また、EPA-Eは、日本において、ASOおよび高脂血症治療薬として入手可能な高純度EPA-E (96.5質量%以上) 含有軟カプセル剤 (商品名エパデール：持田製薬社製) や、米国において、重度高TG血症治療薬として入手可能な高純度EPA-E含有軟カプセル剤 (商品名VASCEPA：アマリン) の内容物を用いることができる。

また、 ω 3PUFA遊離酸を含有する、EpanovaTM (Omthera、Astrazeneca) またはMAT9001 (Matinas Bi

opharma) などの開発中の組成物、あるいはWO2015/195491号パンフレットに記載されたマグネシウム ビスーリジネート ビスーEPA ジハイドレート、マグネシウム ビスーリジネート ビスーDHA ジハイドレート、マグネシウム ビスーリジネート ビスーDPA ジハイドレート等を使用してもよい。

[0042] 本発明で使用される「自己乳化組成物」とは、水溶液に接触した際に容易に分散・自己乳化する組成物であり、国際公開WO2010/134614号パンフレット、国際公開WO2015/008848号パンフレット、国際公開WO2015/008849号パンフレット、国際公開WO2016/117057号パンフレット、国際公開WO2016/117621号パンフレット、国際公開WO2016/117629号パンフレット、国際公開WO2010/103402号パンフレット、国際公開WO2010/103404号パンフレット、国際公開WO2010/119319号パンフレットおよび国際公開WO2011/047259号パンフレットに記載されている自己乳化組成物を含む。

例えば、国際公開WO2010/134614号パンフレット実施例1～13に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2015/008848号パンフレット実施例1～11に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2015/008849号パンフレット実施例1～17に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2016/117057号パンフレット実施例1～11に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2016/117621号パンフレット実施例1～8に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2016/117629号パンフレット実施例1～11および実施例3-1～3-252に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2010/103402号パンフレット実施例64～67に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2010/103404号パンフレット実施例7および8に記載されている自己乳化組成物、国際公開WO2010/119319号パンフレット実施例1、2、4、9および10に記載されて

いる自己乳化組成物および国際公開WO 2011/047259号パンフレット実施例3および4に記載されている自己乳化組成物、GSK 2212836を含むが、これらに限定されない。

[0043] 本発明で使用される「乳化剤」とは、親水基部分と親油基部分を有し、水と油のような本来混じり合わないものの境界面で働いて均一な状態を作る作用を持つ化合物である。例えば、国際公開WO 2010/134614号パンフレット、国際公開WO 2015/008848号パンフレット、国際公開WO 2015/008849号パンフレット、国際公開WO 2016/117057号パンフレット、国際公開WO 2016/117621号パンフレット、国際公開WO 2016/117629号パンフレット、国際公開WO 2010/103402号パンフレット、国際公開WO 2010/103404号パンフレット、国際公開WO 2010/119319号パンフレットおよび国際公開WO 2011/047259号パンフレットに記載されている乳化剤を含む。例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、等が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明で使用される「HLB」とは、親水基を持たず親油基のみを持つ物質をHLB0とし、親油基をもたず親水基のみを持つ物質をHLB20として等分したもので、親油性と親水性を併せ持っている乳化剤はその間の値をとることになる。本発明の自己乳化組成物に含有される乳化剤は、HLBが10以上であることが好ましいが、より好ましくは11以上、さらに好ましくは12以上である。

[0044] 本発明において、「ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油」は、ヒマシ油に水を添加した硬化ヒマシ油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン(20)硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-20、日光

ケミカルズ)、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-40、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-50、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-60、日光ケミカルズ)およびポリオキシエチレン(100)硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-100、日光ケミカルズ)が例示され、好ましくはポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油が例示されるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0045] 本発明において、「ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル」は無水ソルビトールの水酸基の一部が脂肪酸でエステル化された脂肪酸エステルのポリオキシエチレンエーテルである。エステル化する脂肪酸により種々の化合物が市販されており、例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TL-10、ポリソルベート20、Tween 20)、モノパルミチン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TP-10V、ポリソルベート40、Tween 40)、モノステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TS-10MV、ポリソルベート60、Tween 60)、トリステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TS-30V、ポリソルベート65)、モノイソステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TI-10V)、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TO-10MV、ポリソルベート80、Tween 80)、トリオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(NIKKOL TO-30V、ポリソルベート85)等が例示され、好ましくは、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、トリオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンが例示され、より好ましくは、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタンが例示される。

が、これらに限定されない。

また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせで用いることもできる。本発明においてポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0046] 本発明において、「ポリオキシエチレンヒマシ油」は、ヒマシ油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均付加モル数により種々の化合物が市販されており、例えば、平均付加モル数3のN I K K O L C O - 3 (日光ケミカルズ)、平均付加モル数10のN I K K O L C O - 10 (日光ケミカルズ)、平均付加モル数20のE M A L E X C - 20 (日本エマルジョン)、平均付加モル数30のE M A L E X C - 30 (日本エマルジョン)、平均付加モル数35のK o l l i p h o r E L (B A S F) (ポリオキシシル35ヒマシ油)、平均付加モル数40のE M A L E X C - 40 (日本エマルジョン) および平均付加モル数50のE M A L E X C - 50 (日本エマルジョン) が例示され、好ましくはK o l l i p h o r E L であるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせで用いることもできる。本発明においてポリオキシエチレンヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0047] 本発明において、「ポリエチレングリコール脂肪酸エステル」は、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステルであり、酸化エチレンで重合された脂肪酸である。市販製品には、エステル化された脂肪酸が異なる様々な化合物がある。例としては、ポリエチレングリコールモノラウレート (N I K K O L M Y L - 10、N i k k o C h e m i c a l s C o . , L t d .)、ポリエチレングリコールモノステアレート (N I K K O L M Y S - 10 V、M Y S - 25 V、M Y S - 40 V、N Y S - 45 V、およびM Y S - 55 V、N i k k o C h e m i c a l s C o . , L t d .)、ポリエチレングリコールモノオレエート (N I K K O L M Y O - 6 およびM Y O - 10、N i k k o C h e m i c a l s C o . , L t d .)、ポリエチ

レングリコールジステアレート (NIKKOL CDS-6000P、Nikko Chemicals Co., Ltd.)、およびポリエチレングリコールジイソステアレート (NIKKOL CDIS-400、Nikko Chemicals Co., Ltd.) などがあるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いることもできる。本発明においてポリエチレングリコール脂肪酸エステルとは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0048] 本発明において、「ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール」は、酸化エチレンのポリプロピレングリコールへの重合を加えることで調合される化合物であり、重合された酸化プロピレンである。市販製品には、酸化プロピレンと酸化エチレンの平均の重合程度が異なる様々な化合物がある。例としては、ポリオキシエチレン (3) ポリオキシプロピレン (17) グリコール (Adeka Pluronic L-31、ADEKA)、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール (Adeka Pluronic L-44、ADEKA)、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (Adeka Pluronic P-123、ADEKA)、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール (Newdet PE-85、Sanyo Chemical Industries, Ltd.)、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール (PEP101、Sanyo Chemical Industries, Ltd.)、ポリオキシエチレン (120) ポリオキシプロピレン (40) グリコール (Adeka Pluronic F-87、ADEKA)、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (Adeka Pluronic F-68、ADEKA)、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (Lutrol F127、BASF Japan)、およびポリオキシエチレン (200) ポリオキシプロ

ピレン（70）グリコールなどがあり、望ましいものはポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールであるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせ用いることもできる。本発明においてポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0049] 本発明において、「ショ糖脂肪酸エステル」は、糖と脂肪酸のエステルである。市販製品には、エステル化された脂肪酸の種類とエステル化の程度が異なる様々な化合物がある。例としては、脂肪酸に95%のラウリン酸を含有するSurf hope SE PHARMA J-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)、脂肪酸に95%のミリスチン酸を含有するSurf hope SE PHARMA J-1416 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)、脂肪酸に80%のパルミチン酸を含有するSurf hope SE PHARMA J-1615およびJ-1616 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)、脂肪酸に70%のステアリン酸を含有するJ-1811、J-1815、およびJ-1816 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)、および脂肪酸に70%のオレイン酸を含有するSurf hope SE PHARMA J-1715であるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせ用いることもできる。本発明においてショ糖脂肪酸エステルとは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0050] 本発明において、「ソルビタン脂肪酸エステル」は、無水ソルビトールの水酸基を脂肪酸でエステル化したものである。エステル化する脂肪酸により種々の化合物が市販されており、例えば、モノラウリン酸ソルビタン (Span 20、NIKKOL SL-10、ノニオン LP-20R)、モノステアリン酸ソルビタン (NIKKOL SS-10MV)、モノオレイン酸

ソルビタン (Span 80、NIKKOL SO-10V)、モノパルミチン酸ソルビタン (Span 40、NIKKOL SP-10V)、トリオレイン酸ソルビタン (NIKKOL SO-30) およびセスキオレイン酸ソルビタン (Span 83、NIKKOL SO-15MV、ノニオンOP-83R) が例示され、好ましくは、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタンが例示され、より好ましくは、モノラウリン酸ソルビタンが例示されるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてソルビタン脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0051] 本発明において、「グリセリン脂肪酸エステル」は、脂肪酸とグリセリン又はポリグリセリンのエステル及びその誘導体（グリセリン脂肪酸エステル、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、グリセリン乳酸脂肪酸エステル、グリセリンクエン酸脂肪酸エステル、グリセリンコハク酸脂肪酸エステル、グリセリンジアセチル酒石酸脂肪酸エステル、グリセリン酢酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステルがある）である。

種々の化合物が市販されており、例えば、モノオレイン酸グリセリル (PECEOL)、モノステアリン酸グリセリル (NIKKOL MGS-F50SEV、MGS-AMV、MGS-BMV)、モノオレイン酸デカグリセリル (NIKKOL Decaglyn 1-OV、ポエム J-0381V)、モノラウリン酸デカグリセリル (NIKKOL Decaglyn 1-L)、トリオレイン酸デカグリセリル (NIKKOL Decaglyn 3-OV)、ペンタオレイン酸デカグリセリル (NIKKOL Decaglyn 5-OV)、モノオレイン酸テトラグリセリル (NIKKOL Tetraglyn 1-OV)、が例示され、好ましくは、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸デカグリセリル、モノステアリン酸グリセリル、が例示され、より好ましくは、モノオレイン酸デカグリセリルが例示

されるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてグリセリン脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

[0052] 本発明の自己乳化組成物における乳化剤の合計含量は特に限定されないが、通常、自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、1～40質量%、1～35質量%、1～30質量%、1～27質量%であり、好ましくは3～27質量%、より好ましくは5～27質量%、さらに好ましくは5～24質量%、いっそう好ましくは10～20質量%であり、また、8～27質量%が好ましく、10～27質量%がより好ましく、12～24質量%がさらに好ましい。また、 ω 3 PUFA類100質量部に対して5～45質量部、好ましくは10～45質量部、さらに好ましくは15～35質量部、とりわけ好ましくは15～25質量部である。

[0053] 本発明の自己乳化組成物は少量の水を含んでいても良い。組成中に水を含むことにより、自己乳化組成物の相溶性が良好となり、多価アルコールやエタノールが不要となるため、多価アルコールやエタノールを含まなくても外観が澄明で、自己乳化組成物の分離や白濁を生じない。

水は自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、0.5～6質量%であることが好ましく、0.5～4質量%がより好ましく、0.5～3質量%がさらに好ましい。最も好ましくは1～3質量%である。または、0.5質量%以上3質量%未満が好ましく、0.5質量%以上1.5質量%未満がより好ましい。

[0054] 本発明において、「レシチン」はグリセリン脂質の1種であり、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチン、大豆リン脂質、精製大豆リン脂質、水素添加大豆リン脂質、卵黄レシチン、卵黄リン脂質、水素添加リン脂質、牛乳由来リン脂質、高純度合成リン脂質、不飽和リン脂質、リゾレシチン、リン脂質プレミックス、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン（精製ホスファチジルコリンや

精製卵黄ホスファチジルコリン、水素添加ホスファチジルコリン、ポリエーホスファチジルコリン、水素添加精製卵黄ホスファチジルコリン)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール(精製ホスファチジルグリセロールや精製卵黄ホスファチジルグリセロール、水素添加ホスファチジルグリセロール)、ホスファチジルイノシトール、カルジオリピン、 α -グリセロホスホコリンおよび精製卵黄スフィンゴミエリン、が例示される。好ましくは、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンが例示され、更に好ましくは大豆レシチンが例示されるが、これらに限定されない。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてレシチンとは、特に断らない限りは、上記のようなグリセロリン脂質をすべて含む意味で用いられる。

精製大豆レシチン(日清オイリオ)、精製卵黄レシチン(旭化成ファーマ)、卵黄レシチンPL-100M(キューピー)などの種々の製品が市販されている。大豆レシチンは、例えば、ベシスLP-20B(日清製油)、Lipoid S45、S20(リポイド)などが、酵素分解レシチンは例えばベシスLP-20E(日清製油)、Phospholipon RLP20(リポイド)などの種々の製品が市販されており、これらを購入して使用することもできる。

[0055] 本発明の自己乳化組成物に添加するレシチンの含量は特に限定されないが、EPA-E100質量部に対して、0.5~40質量部が好ましく、1~40質量部が好ましく、2~40質量部が好ましく、3~40質量部が好ましく、3~30質量部がより好ましく、3~25質量部がさらに好ましく、3~20質量部、3.2~17質量部、3.5~15質量部、3.7~17質量部がとりわけ好ましい。あるいは、3~15質量部が好ましく、3~12質量部がより好ましく、3~10質量部がさらに好ましい。最も好ましくは5~10質量部である。

レシチンは自己乳化組成物の全量を100質量%としたとき、2.1~3

6質量%であることが好ましく、2.1～20質量%がより好ましく、2.1～15質量%がさらに好ましい。あるいは、0.5～30質量%であることが好ましく、1～25質量%であることがより好ましく、1～20質量%であることがさらに好ましく、2～15質量%であることがとりわけ好ましい。最も好ましくは2.1～10質量%である。

レシチンは自己乳化組成物における乳化剤（レシチンは本発明で規定する乳化剤には算入しない）の合計含量を100質量%としたとき、10～75質量%であることが好ましく、11～60質量%がより好ましく、20～55質量%がさらに好ましい。最も好ましくは25～35質量%である。あるいは、レシチンは自己乳化組成物における乳化剤の合計含量を100質量%としたとき、5～50質量%であることが好ましく、6～40質量%がより好ましく、7～30質量%がさらに好ましい。最も好ましくは8～30質量%である。

レシチンは自己乳化組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル合計含量を100質量部としたとき、10～150質量部であることが好ましく、20～120質量部がより好ましく、40～90質量部がさらに好ましい。最も好ましくは50～70質量部である。あるいは、レシチンは自己乳化組成物におけるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル合計含量を100質量部としたとき、10～100質量部であることが好ましく、15～80質量部がより好ましく、15～60質量部がさらに好ましい。最も好ましくは15～40質量部である。

[0056] 本発明において、「多価アルコール」は、鎖式脂肪族炭化水素または環式脂肪族炭化水素の2つ以上の炭素原子に1つずつヒドロキシ基が置換している構造を持つポリオール化合物である。例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコールおよびペンタメチレングリコール等の2価のアルコール、グリセリン、トリメチロールプロパンおよび1,2,6-ヘキサントリオール

等の3価のアルコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコールトリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリグリセリン等の多価アルコール重合体、等が例示され、好ましくはプロピレングリコールまたはグリセリンである。グリセリンには濃グリセリンも包含されるが、これらに限定されない。本発明において多価アルコールとは、特に断らない限りは、上記のようなポリオール化合物をすべて含む意味で用いられる。

本発明の自己乳化組成物に添加する多価アルコールの含量は自己乳化組成物をカプセルに充填した場合に、カプセルを変形させない範囲が好ましい。例えば、自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、組成中に4質量%より多い多価アルコールを含まないことが好ましい。また、組成中の多価アルコールの含量が4質量%以下であることが好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%である。

[0057] 本発明の自己乳化組成物に含有されるエタノールはカプセル化製造工程や流通・保存中に品質変化を生じさせず、かつ、カプセル内容物の変性を生じさせない範囲が望ましく、また、1日投与量として医薬品使用実績を超えない範囲が望ましい。例えば、自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、組成中に4質量%より多いエタノールを含まないことが好ましい。また、組成中のエタノールの含量が4質量%以下であることが好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%である。

また、自己乳化組成物にエタノールと多価アルコールが含まれる場合には、自己乳化組成物全体を100質量%としたとき、自己乳化組成物中に合計含量として4質量%より多いエタノール及び多価アルコールを含まないことが好ましい。好ましい態様としてはエタノール及び多価アルコールを実質的に含まない。また、組成中のエタノール及び多価アルコールの合計量が4質量%以下が好ましく、3質量%以下がより好ましく、2質量%以下がさらに

好ましく、1質量%以下がとりわけ好ましい。最も好ましいのは0質量%以下である。

[0058] 本発明の自己乳化組成物はカプセルに封入することが出来る。カプセルは硬カプセルや軟カプセルが選択出来、好ましくは軟カプセルである。軟カプセルの形態は必ずしも限定されないが、好ましくはロータリー式軟カプセルまたはシームレスカプセルである。

また、本発明の自己乳化組成物が固体の場合は、錠剤、粉末剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤とすることが出来る。

[0059] 本発明の軟カプセルにおいて、カプセル皮膜の組成は必ずしも限定されず、主要成分としては、例えば、ゼラチン、カラギーナン、ペクチン、プルラン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース等、および種々の公知の成分が挙げられるが、好ましくはゼラチンである。ゼラチンとしては、制限はなく、酸処理ゼラチン、アルカリ処理ゼラチン、両性ゼラチン、化学修飾ゼラチン等、公知のゼラチンを用いることができ、これらの1種または2種以上を用いることができる。好ましくは、酸処理ゼラチンまたはアルカリ処理ゼラチンである。ゼラチンの由来は、必ずしも限定されないが、例えば、牛骨、牛皮、豚骨、豚皮、魚鱗、魚皮、好ましくは牛骨、牛皮、豚骨、豚皮、である。

「ゼラチン」としては、軟カプセル剤の製造において通常使用されるもの、例えば、第16改正日本薬局方で規定される医薬用ゼラチン（ゼラチンおよび精製ゼラチン）が挙げられる。ゼラチンは、2種以上を組合せて用いてもよい。カプセル皮膜はその他に可塑剤等を含有しうる。

カプセル皮膜に配合する「可塑剤」としては、軟カプセル剤の製造において通常使用されるもの、例えば、グリセリン(例、濃グリセリン)、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等の多価アルコール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等の糖アルコールなどが好ましい。これらの可塑剤は、2種以上を組合せて用いてもよい。中でも、グリセリン、ソルビトールが好ましい。また

、グリセリンとソルビトールとの組み合わせを使用することも好ましい。この場合、グリセリンとソルビトールとの質量比を、1 : 5 ~ 5 : 1 の範囲で使用する事が好ましく、1 : 3 ~ 3 : 1 の範囲で使用する事がより好ましい。

本発明の軟カプセル剤、特にシームレスカプセルにおいて、カプセル皮膜液は、ゼラチンと可塑剤とを、その重量比において、10 : 1 ~ 1 : 10 の範囲で含有することが好ましく、10 : 1 ~ 1 : 1 の範囲で含有することがより好ましい。

カプセル皮膜液とカプセル内容物との重量比は、通常10 : 1 ~ 1 : 10 で、好ましくは3 : 1 ~ 1 : 10 である。

さらに、必要に応じて、カプセル皮膜に一般に用いられる各種添加剤、例えば、アミノ酸、クエン酸、グリセリン、ソルビトール、トレハロース、等の可塑剤、防腐剤、色素や酸化チタン等の着色剤、有機酸等を添加することができる。

[0060] カプセル皮膜用組成物は、ゼラチンおよび可塑剤、さらに必要に応じて各種添加剤を、常温又は加温下で、水に混合溶解することで製造できる。

[0061] 本発明の自己乳化組成物を内容液としたカプセルは、製造直後の硬度が良好であり、保存により硬度低下しないことが好ましい。硬度の低下はカプセルを変形させるだけでなく、脆くなるためカプセルが割れ、内容液が流出してしまうため品質上好ましくない。カプセルの軟化の有無は、一般的な硬度計により硬度を測定することで確認することが出来る。

本発明のカプセルは、製造直後の硬度が18 kgf 以上、好ましくは20 kgf 以上、より好ましくは22 kgf 以上である。また、密封されたアルミ包装で40℃ 1週間保管した場合に製造直後と比較して硬度が実質的に低下しない、あるいは硬度が6 kgf 以上低下しないことが望ましく、40℃ 1週間の保管後の硬度が10 kgf 以上、好ましくは15 kgf 以上、より好ましくは20 kgf 以上である。カプセル硬度は、既存汎用の軟質固体用硬さ試験機（例えば、ジェロマットII（エムアンドケー株式会社））で測定

することができ、1 kg f は約 9.81 ニュートン (N) と換算される。

また、製造直後の硬度を 100% とした時、密封されたアルミ包装で 40℃ 1 週間保管した場合の硬度が 60% 以上、好ましくは 70% 以上、より好ましくは 80% 以上維持される。さらに好ましくは 85% 以上、とりわけ好ましくは 90% 以上の硬度が維持される。

[0062] 本発明において、「間欠投与」は毎日投与ではなく投与しない日が存在する投与態様である。例えば、好ましくは 2 日～3 ヶ月からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～12 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～10 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～2 ヶ月からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～8 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～1 ヶ月からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～4 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～3 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～20 日からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～2 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与、2 日～10 日からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与および 2 日～1 週間からなる群から選択される少なくとも 1 つの期間毎に投与等が挙げられるが、これらに限定されない。

また、2 日毎、3 日毎、4 日毎、5 日毎、6 日毎、7 日 (1 週間) 毎、8 日毎、9 日毎、10 日毎、11 日毎、12 日毎、13 日毎、14 日 (2 週間) 毎、15 日毎、16 日毎、17 日毎、18 日毎、19 日毎、20 日毎、21 日 (3 週間) 毎、22 日毎、23 日毎、24 日毎、25 日毎、26 日毎、27 日毎、28 日 (4 週間) 毎、29 日毎、30 日毎、31 日毎、32 日毎、33 日毎、34 日毎、35 日 (5 週間) 毎、36 日毎、37 日毎、38 日毎、39 日毎、40 日毎、41 日毎、42 日 (6 週間) 毎、43 日毎、44 日毎、45 日毎、46 日毎、47 日毎、48 日毎、49 日 (7 週間) 毎、50 日毎、51 日毎、52 日毎、53 日毎、54 日毎、55 日毎、56 日 (8

週間) 毎、5 7 日毎、5 8 日毎、5 9 日毎、6 0 日毎、6 1 日毎、6 2 日毎、6 3 日 (9 週間) 毎、6 4 日毎、6 5 日毎、6 6 日毎、6 7 日毎、6 8 日毎、6 9 日毎、7 0 日 (1 0 週間) 毎、7 1 日毎、7 2 日毎、7 3 日毎、7 4 日毎、7 5 日毎、7 6 日毎、7 7 日 (1 1 週間) 毎、7 8 日毎、7 9 日毎、8 0 日毎、8 1 日毎、8 2 日毎、8 3 日毎、8 4 日 (1 2 週間) 毎、8 5 日毎、8 6 日毎、8 7 日毎、8 8 日毎、8 9 日毎、9 0 日毎、9 1 日 (1 3 週間) 毎および9 2 日毎、あるいは1 ヶ月毎、2 ヶ月毎および3 ヶ月毎に投与等が挙げられるが、これらに限定されない。

また、1 週間に2 日 (例えば、月曜日および木曜日、月曜日および金曜日、火曜日および金曜日、火曜日および土曜日、水曜日および土曜日、水曜日および日曜日、木曜日および日曜日) 投与、1 週間に3 日 (例えば、月曜日と水曜日および金曜日、月曜日と水曜日および土曜日、月曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および土曜日、火曜日と木曜日および日曜日、火曜日と金曜日および日曜日、水曜日と金曜日および日曜日) 投与、1 ヶ月に2 日投与 (例えば、1 日および1 5 日、5 日および2 0 日、1 0 日および2 5 日、1 0 日および3 0 日 (ただし、2 月は最終日))、1 ヶ月に3 日投与 (例えば、1 日と1 1 日および2 1 日、5 日と1 5 日および2 5 日、1 0 日と2 0 日および3 0 日 (ただし、2 月は最終日))、1 ヶ月に4 日投与 (例えば、第1～第4 月曜日、第1～第4 火曜日、第1～第4 水曜日、第1～第4 木曜日、第1～第4 金曜日、第1～第4 土曜日、第1～第4 日曜日のように、第5 曜日は投与しない) のように等間隔でない投与をすることもできるが、これらに限定されない。また、投与間隔が1 週間以上の場合は、投与日を等間隔から前後にずらすこともできる。例えば、1 週間間隔の場合は前後1 日、2 週間間隔の場合は前後2 日、3 週間間隔の場合は前後3 日、4 週間間隔の場合は前後4 日、5 週間間隔の場合は前後5 日、6 週間間隔の場合は前後6 日、7 週間間隔の場合は前後1 週間等であるが、これらに限定されない。

本発明の自己乳化組成物の間欠投与間隔は、症状の重症度、体重、年齢、

およびその他の要因によって、意図する効果を実現させるのに適するように適切に調整することができる。例えば、症状が改善された場合は間欠投与間隔を長くし、症状が悪化した場合は間欠投与間隔を短くすることができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3 PUFA、EPA、DHA、DPAあるいはALAの濃度および／またはEPA／AA比をモニターしながら、間欠投与間隔を調整することができる。

[0063] 本発明の自己乳化組成物の1日当たりの投与量は、例えば0.1～20g／日、0.3～15g／日、0.5～10g／日、1～9g／日、1～8g／日、1～7g／日、1～6g／日、1～5g／日、1～4g／日、1～3g／日、1～2g／日、2～10g／日、2～9g／日、2～8g／日、2～7g／日、2～6g／日、2～5g／日、2～4g／日、2～3g／日、3～10g／日、3～9g／日、3～8g／日、3～7g／日、3～6g／日、3～5g／日、3～4g／日、4～10g／日、4～9g／日、4～8g／日、4～7g／日、4～6g／日、4～5g／日、5～10g／日、5～9g／日、5～8g／日、5～7g／日、5～6g／日、6～10g／日、6～9g／日、6～8g／日、6～7g／日、7～10g／日、7～9g／日、7～8g／日、8～10g／日、8～9g／日および9～10g／日、等が挙げられるが、これらに限定されない。

患者の服薬負担を軽減するためには、1日投与量は少ない方が好ましく、1日10g以下、1日9g以下、1日8g以下、好ましくは1日7g以下、さらに好ましくは1日6g以下、より好ましくは1日5g以下、とりわけ好ましくは1日4g以下、いっそう好ましくは1日3g以下、最も好ましくは1日2g以下である。

また、0.1g／日、0.2g／日、0.3g／日、0.4g／日、0.5g／日、0.6g／日、0.7g／日、0.8g／日、0.9g／日、1.0g／日、1.1g／日、1.2g／日、1.3g／日、1.4g／日、1.5g／日、1.6g／日、1.7g／日、1.8g／日、1.9g／日、2.0g／日、2.1g／日、2.2g／日、2.3g／

日、2.4g/日、2.5g/日、2.6g/日、2.7g/日、2.8g/日、2.9g/日、3.0g/日、3.1g/日、3.2g/日、3.3g/日、3.4g/日、3.5g/日、3.6g/日、3.7g/日、3.8g/日、3.9g/日、4.0g/日、4.1g/日、4.2g/日、4.3g/日、4.4g/日、4.5g/日、4.6g/日、4.7g/日、4.8g/日、4.9g/日、5.0g/日、5.1g/日、5.2g/日、5.3g/日、5.4g/日、5.5g/日、5.6g/日、5.7g/日、5.8g/日、5.9g/日、6.0g/日、6.1g/日、6.2g/日、6.3g/日、6.4g/日、6.5g/日、6.6g/日、6.7g/日、6.8g/日、6.9g/日、7.0g/日、7.1g/日、7.2g/日、7.3g/日、7.4g/日、7.5g/日、7.6g/日、7.7g/日、7.8g/日、7.9g/日、8.0g/日、8.1g/日、8.2g/日、8.3g/日、8.4g/日、8.5g/日、8.6g/日、8.7g/日、8.8g/日、8.9g/日、9.0g/日、9.1g/日、9.2g/日、9.3g/日、9.4g/日、9.5g/日、9.6g/日、9.7g/日、9.8g/日、9.9g/日および10.0g/日などで投与することもできる。本発明の自己乳化組成物の1日当たりの投与量は、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。例えば、症状が改善された場合は1日当たりの投与量投与量を減少し、症状が悪化した場合は1日当たりの投与量を増加することができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3PUFA、EPA、DHA、DPAあるいはALAの濃度および／またはEPA/AA比をモニターしながら、1日当たりの投与量を調整することができる。

さらに、本発明の自己乳化組成物の間欠投与間隔および1日当たりの投与量を組み合わせて、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。例えば、症状が改善された場合は間欠投与間隔を長くし、かつ1日当たりの投与量投与量を減少し、症状が悪化した場合は間欠投与間隔を短くし、かつ1日当たりの投与量を増加することがで

きる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3 PUFA、EPA、DHA、DPAあるいはALAの濃度および／またはEPA／AA比をモニターしながら、間欠投与間隔および1日当たりの投与量を組み合わせて調整することができる。

[0064] 本発明の自己乳化組成物の1日当たりの投与回数は、例えば1日1～10回、1日1～6回、1日1～3回および1日1～2回、1日1回等が挙げられるが、これらに限定されない。1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、1日8回、1日9回、1日10回投与することもできるが、患者の服薬負担を軽減するためには、1日3回以下、好ましくは1日2回以下、より好ましくは1日1回である。また、患者の都合により、投与日ごとに投与回数を調整することもできる。

本発明の自己乳化組成物は空腹時においても優れた吸収力を発揮する。そのため、本発明の自己乳化組成物は患者に都合が良い任意のタイミングで投与することができる。投与が各々の食事中、食直後、または食後以外の任意のタイミング、例えば、朝食前または朝食の直前、朝食と昼食の食間、昼食前または昼食の直前、昼食と夕食の食間、または夕食と就寝の間、就寝前または就寝の直前等に投与された場合でも、あるいは腸管の吸収力が低下した患者、例えば、高齢者、腸管疾患の患者、腸管の手術を受けた患者、末期癌患者、またはリパーゼ阻害剤を服用中の患者等の場合でも、または低服用量で使用する場合でも、意図する効果を得ることができる。

本発明の自己乳化組成物の1日当たりの投与回数および投与タイミングは、1日投与量、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。

[0065] 本発明で使用される「併用」とは、本発明の自己乳化組成物が投与されている間、別の薬の効果および／または作用が患者の体内に存在する実施形態を指している。いくつかの実施形態では、本発明の自己乳化組成物と併用薬物の両方が同時に患者の体内、例えば、患者の血液内に存在する。いくつかの実施形態では、前記併用薬物は本発明の自己乳化組成物の投与後24時間

以内に投与される。本発明による併用は、本発明の自己乳化組成物と併用薬物が組み合わせで使用される限り、一般的に想定されており、特に制限されない。例示的な実施形態は、例えば、

(1) 本発明の自己乳化組成物に併用薬物の有効成分が含有されている配合組成物の投与、

(2) 本発明の自己乳化組成物と併用薬物をそれぞれ別に準備することで両方を投与し、および本発明の自己乳化組成物と併用薬物の組み合わせのキットがあるまたはない条件で同じ投与経路からこれらの本発明の自己乳化組成物と併用薬物を同時に投与、

(3) 発明の自己乳化組成物と併用薬物をそれぞれ別に準備することで両方を投与し、および本発明の自己乳化組成物と併用薬物の組み合わせのキットがあるまたはない条件で同じ投与経路からこれらの本発明の自己乳化組成物と併用薬物をタイムラグがある異なるタイミングで投与、

(4) 発明の自己乳化組成物と併用薬物をそれぞれ別に準備することで両方を投与し、および本発明の自己乳化組成物と併用薬物の組み合わせのキットがあるまたはない条件で異なる投与経路（異なる箇所からの同じ患者）からこれらの本発明の自己乳化組成物と併用薬物を同時に投与、

(5) 発明の自己乳化組成物と併用薬物をそれぞれ別に準備することで両方を投与し、および本発明の自己乳化組成物と併用薬物の組み合わせのキットがあるまたはない条件で異なる投与経路（異なる箇所からの同じ患者）からこれらの本発明の自己乳化組成物と併用薬物をタイムラグがある異なるタイミングで投与、等が挙げられるが、これらに限定されない。これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

前記有効成分をタイムラグがある異なるタイミングで投与するとき、本発明の自己乳化組成物と併用薬物はこの順序、または逆の順序で投与することができる。本発明の自己乳化組成物と併用薬物は、様々な目的で意図的に異なるタイミングおよび投与間隔で使用してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は併用投与する有効成分、剤形、及び投与方法により異なるが

、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～7日以内、好ましくは1分～1日以内、より好ましくは1分～12時間以内、さらに好ましくは1分～6時間以内に本発明の自己乳化組成物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～7日以内、好ましくは1分～1日以内、より好ましくは1分～6時間以内、さらに好ましくは1分～1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

併用薬物は、副作用が問題とならなければ、どのような用法、用量を設定することも可能であるが、各々の併用薬物で定められた用法、用量を用いることが好ましい。併用薬物としての一日投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なる。本発明の自己乳化組成物が併用薬物と組み合わせて使用される場合には、相加あるいは相乗効果を考えて、いずれか一方あるいは両方の用量を安全な範囲内で低減できる。

さらに、本発明の自己乳化組成物と併用薬物の併用態様は、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3PUFA、EPA、DHA、DPPAあるいはALAの濃度および／またはEPA／AA比をモニターしながら、間欠投与間隔および1日当たりの投与量を組み合わせて調整して併用薬物と併用することができる。

[0066] 例えば、経口剤のシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾンあるいはベタメゾンは毎日投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。外用剤のマキサカルシトール、マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルとの配合剤、カルシポトリオール、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルとの配合剤、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステルあるいはジフロラゾン酢酸エステルは毎日塗布し、本発明の自己乳化組成物は前記の

通り間欠的に投与することができる。注射剤のセクキヌマブは初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。ウステキヌマブは初回、4 週後に皮下投与し、以降 1 2 週間隔で投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。アダリムマブは初回投与後 2 週に 1 回皮下投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。インフリキシマブは初回点滴静注投与後 2 週および 6 週に投与し、以後 6 ~ 8 週間の間隔で投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。ブロダルマブは初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。イクセキズマブは初回に皮下投与し、2 週後から 1 2 週後までは 2 週間隔で皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与し、本発明の自己乳化組成物は前記の通り間欠的に投与することができる。

また、併用により予防および／または治療効果が向上し、併用薬物の投与量を減少させる、あるいは併用薬物の投与間隔を長くすることもできる。さらに併用薬物の投与を止めることも可能である。さらに、本発明の自己乳化組成物の間欠投与間隔および 1 日投与量を組み合わせて、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3 P U F A、E P A、D H A、D P A あるいは A L A の濃度および／または E P A / A A 比をモニターしながら、間欠投与間隔および 1 日当たりの投与量を組み合わせて調整して併用薬物と併用することができる。

[0067] 本発明において、「シークエンシャル投与」は本発明の自己乳化組成物と既存の治療薬を併用あるいは交互に投与する態様である。自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期には、例えばシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメゾン、マキサカ

ルシトール、カルシボトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルビシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ペパーミノーゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物を、本発明の自己乳化組成物を併用せずあるいは併用して投与し、寛解期または非活動期には、例えばシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシボトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、

イキセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキソルビシン、WB-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリ、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラと併用しないで、本発明の自己乳化組成物を間欠経口投与する態様であるが、これらに限定されない。

本発明の自己乳化組成物を既存の治療薬と併用あるいは交互に投与する態様は、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。さらに、本発明の自己乳化組成物の間欠投与間隔および1日投与量を組み合わせて、症状の重症度、体重、年齢、およびその他の要因によっては適切に調整することができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の ω 3PUFA、EPA、DHA、DPAあるいはALAの濃度および／またはEPA／AA比をモニターしながら、間欠投与間隔および1日当たりの投与量を組み合わせて調整して既存の治療薬と併用あるいは交互に投

与することができる。また、血中、血漿中あるいは血清中の併用薬物あるいはその代謝物の濃度をモニターしながら、併用薬物の投与間隔および1日当たりの投与量を組み合わせて調整して本発明の自己乳化組成物と併用あるいは交互に投与することができる。

[0068] 本発明において併用し得る薬物として、例えば以下の薬物を上げることができるが、これらに限定されない。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs : アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファノール、オキシモルフォン又はその塩等。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬 (COX-1 選択的阻害薬、COX-2 選択的阻害薬等) : サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、アスピリン)、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等。

(iii) Nitric oxide 遊離型 NSAIDs

(2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

(i) 金製剤：A u r a n o f i n 等。

(i i) ペニシラミン：D-ペニシラミン

(i i i) アミノサルチル酸製剤：スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、バルサラジド。

(i v) 抗マラリア薬：クロロキン等。

(v) ピリミジン合成阻害薬：レフルノマイド等。

(v i) プログラフ。

[0069] (3) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) T N F 阻害薬：エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴール、ゴリムマブ、P A S S T N F - α 、可溶性 T N F - α 受容体、T N F - α 結合蛋白、抗 T N F - α 抗体等。

(i i) インターロイキン-1 阻害薬：アナキンラ（インターロイキン-1 受容体拮抗薬）、可溶性インターロイキン-1 受容体等。

(i i i) インターロイキン-6 阻害薬：トシリズマブ（抗インターロイキン-6 受容体抗体）、抗インターロイキン-6 抗体等。

(i v) インターロイキン-10 阻害薬：抗インターロイキン-10 受容体抗体、抗インターロイキン-10 抗体等。

(v) インターロイキン-12 / 23 阻害薬：ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ、グセルクマブ、B I 6 5 5 0 6（抗インターロイキン-12 / 23 抗体）等。

(v i) インターロイキン-17 阻害薬：セクキヌマブ、イキセキズマブ（抗インターロイキン-17 A 抗体）、プロタルマブ（抗インターロイキン-17 受容体 A 抗体）等。

(v i i) インターロイキン-4 阻害薬：デュピルマブ（抗インターロイキン-4 受容体 α 抗体）、抗インターロイキン-4 抗体等。

(v i i i) インターロイキン-31 阻害薬：ネモリズマブ（抗インターロイキン-31 受容体 A 抗体）、抗インターロイキン-31 抗体等。

(11) 非タンパク質製剤

(i) MAPK阻害薬：BMS-582949等。

(ii) 遺伝子調節薬：NF- κ B、NF- κ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。スルフォラファン、ジメチルフマル酸、バルドキシロンメチル、クルクミン、レスベラトロール、カテキン、エピガロカテキンガレート、糖化ヘスペリジン、ヘスペリジン、ヘスペレチン等のNrf2活性化剤。

(iii) サイトカイン産生抑制薬：イグラチモド、テトミラスト等。

(iv) TNF- α 変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬：VX-765等。

(vi) インターロイキン-6拮抗薬：HMPL-004等。

(vii) インターロイキン-8阻害薬：IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、レパレキシン等。

(viii) ケモカイン拮抗薬：CCR9拮抗薬（CCX-282、CCX-025）、MCP-1拮抗薬等。

(ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬：デニロイキン、ディフチトックス等。

(x) Therapeutic vaccines：TNF- α ワクチン等。

(xi) 遺伝子治療薬：インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- α 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物：ISIS 104838等。

(xiii) JAK阻害薬：トファシチニブ、ルキシリチニブ、バリシチニブ等。

(4) インテグリン阻害薬

ナタリズマブ、ベドリズマブ、AJM300、TRK-170、E-6007等。

[0070] (5) 免疫調節薬（免疫抑制薬）

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド、ディハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、ピメクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

(6) ステロイド薬

デキサメタゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾン、ジフロラゾン、クロベタゾール、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオール等。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリル等。

(8) アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

(9) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジド等。

(10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミン等。

(11) β 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロール等。

(12) Ca感受性増強薬

MCC-135等。

(13) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、シルニジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミル等。

(14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン等。

(15) HMG-CoA還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン等。

(16) 避妊薬

(i) 性ホルモン又はその誘導体：黄体ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、 17α -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモン又はその誘導体と卵胞ホルモン又はその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオネート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオネート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤等。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬： オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628等。

(iii) 殺精子薬：ウシエルセル等。

[0071] (17) その他

(i) T細胞阻害薬

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) 阻害薬: マイコフェノレート モフェチル等。

(iii) 接着分子阻害薬: ISIS 2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1等。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 阻害薬: V-85546等。

(vii) グルコースー6ーリン酸脱水素酵素阻害薬

(viii) Dihydroorotate脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼIV (PDE IV) 阻害薬: アプレミラスト、ロフルミラスト、CG-1088等。

(x) ホスホリパーゼA2阻害薬

(xi) iNOS阻害薬: VAS-203等。

(xii) Microtubule刺激薬: パクリタキセル等。

(xiii) Microtubule阻害薬: リューマコン等。

(xiv) MHCクラスII拮抗薬

(xv) Prostacyclin作働薬: イロプロスト等。

(xvi) CD4拮抗薬: ザノリムマブ等。

(xvii) CD23拮抗薬

(xviii) LTB4受容体拮抗薬: DW-1305等。

(xix) 5ーリボキシゲナーゼ阻害薬: ジリ्यूトン等。

(xx) コリンエステラーゼ阻害薬: ガランタミン等。

(xxi) チロシンキナーゼ阻害薬: Tyk2阻害薬 (WO2010142752) 等。

(x x i i) カレプシンB阻害薬

(x x i i i) Adenosine deaminase 阻害薬：ペントスタチン等。

(x x i v) 骨形成刺激薬

(x x v) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

(x x v i) コラーゲン作働薬

(x x v i i) Capsaicin クリーム

(x x v i i i) ヒアルロン酸誘導体：シンビスク (hylan G-F 20)、オルソビスク等。

(x x i x) 硫酸グルコサミン

(x x x) アミプリローゼ

(x x x i) CD-20 阻害薬：リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツマブ等。

(x x x i i) B A F F 阻害薬：ベリムマブ、タバルマブ、アタシセプト、A-623等。

(x x x i i i) CD52 阻害薬：アレムツズマブ等。

(x x x i v) ビタミンA誘導体：エトレチナート等。

(x x x v) ビタミンD誘導体：マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物等。

(x x x v i) 選択的ヒスタミン1受容体拮抗薬：エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩等。

(x x x v i i) 抗真菌薬、抗生物質：ケトコナゾール、ミコナゾール、イソコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール、クロトリマゾール、テルビナフィン、ブテナフィン、ネチコナゾール、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、フラジオマイシン等。

[0072] 本発明の自己乳化組成物は、任意に製剤学上許容しうる添加剤と組み合わせる製剤をつくることができる。例えば、賦形剤(例；乳糖、白糖、マンニッ

ト、結晶セルロース、ケイ酸、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン)、結合剤(例;セルロース類(ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))、結晶セルロース、糖類(乳糖、マンニット、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、)、デンプン類(トウモロコシデンプン、バレイショデンプン)、 α 化デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン(PVP)、マクロゴール、ポリビニルアルコール(PVA))、滑沢剤(例;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルボキシメチルセルロース)、崩壊剤(例;デンプン類(トウモロコシデンプン、バレイショデンプン)、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン)、被膜剤(例;セルロース類(ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーLD)、可塑剤(例;クエン酸トリエチル、マクロゴール)、隠蔽剤(例;酸化チタン)、着色剤、香味剤、防腐剤(例;塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、)、等張化剤(例;グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖)、pH調節剤(例;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液)、安定化剤(例;糖、糖アルコール、キサンタンガム)、分散剤、酸化防止剤(例;アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、dl- α -トコフェロール)、緩衝剤、保存剤(例;パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、芳香剤(例;バニリン、l-メントール、ローズ油)、溶解補助剤(例;ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン)、吸収促進剤(例;グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン)、ゲル化剤、懸濁化剤、又は乳化促進剤(例;12~22個の炭素原子を含む脂肪酸(ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミ

チン酸、リノレン酸、ミリスチン酸、およびそれらの塩類など))、安定剤(例; ホスファチジン酸、アスコルビン酸、グリセリン、およびセタノール)、界面活性剤(例; ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、およびポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル(HLBが10未満))、抗酸化剤としては、油溶性抗酸化剤(ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、没食子酸プロピル、製薬学上許容しうるキノン、アスタキサンチン、および α -トコフェロールなど)、水溶性抗酸化剤(アスコルビン酸(ビタミンC)、グルタチオン、リポ酸など)が挙げられるが、これらに限定されない。

[0073] さらに具体的に言えば、 ω 3PUFA類は高度に不飽和であるので、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、没食子酸プロピル、製薬学上許容しうるキノン、アスタキサンチン、および α -トコフェロールから選択される少なくとも1つの油溶性抗酸化剤の有効な量が、前記組成物に組み込まれていることが望ましい。また、 ω 3PUFA類が固体の場合は、アスコルビン酸、グルタチオン、リポ酸から選択される少なくとも1つの水溶性抗酸化剤の有効な量が、前記組成物に組み込まれていることが望ましい。貯蔵温度は望ましくは室温であり、凍結貯蔵は自己乳化特性、前記組成物の分散性、または乳化安定性の喪失につながる可能性があるため、避けることが望ましい。

[0074] 本発明のEPA類を含む自己乳化組成物には、上述のEpadel(R)、LovazaTM、OmacorTM、LotrigaTM、またはVascepaTMなどの市販のEPA類組成物や、EpanovaTM(Omthera、Astrazeneca)またはMAT9001(Matinas Biopharma)などの開発中のEPA類組成物を使用してつくることができる。EPA類を含む自己乳化組成物は、錠剤、カプセル、粉末または固形の経口服用

の形態で、液体の形態で、ソフトゲルカプセルまたはその他のカプセルの形態で、または投与に適切かつ便利なその他の服用形態で、必要とする患者に投与する。また、前記組成物は、同業者に既知の製薬学上許容しうる賦形剤を含むが、それには、界面活性剤、油、共溶剤、または、そのような賦形剤と安定剤、乳化剤、防腐剤、可溶化剤、および／または医薬組成物の製剤に関して同業者に既知のその他の不活性医薬成分との組み合わせが含まれる。

[0075] 種々の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、液剤、酒精剤、懸濁剤、エキス剤、エリキシル剤等があげられる。

実施例

[0076] 次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0077] 実験例 1：イミキモド塗布乾癬モデルマウス試験

The Journal of Immunology、182、5836-5845、2009に記載の方法を適宜改変して試験を行う。8-11週齢の雄性BALB/cマウス（日本チャールスリバー、横浜）の耳介および毛刈りした背部にベセルナクリーム5%（持田製薬、東京）を各々12.5mg（イミキモド0.625mg）および62.5mg（イミキモド3.125mg）をイソフルラン麻酔下、1日1回、5～8日間、均一に塗布する。対照群にはベセルナクリームに替えてワセリンクリーム（例えば、Vaserin Lanetteクリーム（Fagron、南ホラント））を同様に塗布する。各クリームの塗布前および塗布の24時間後に麻酔下、耳介および背部を肉眼的に観察し、背部皮膚所見（紅斑、浸潤、鱗屑）の程度を各々0～4（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度）にスコア化して合計スコア（0～12）を算出するpsoriasis severity index（PSI）を用いて評価し、マイクロメーターを用いて耳介厚を測定する。耳介厚は経日的推移、および初回測定と最終測定の差を算出して評価する。

各クリーム of 最終塗布 of 24 時間後に生検トレパン (BIOPSY PUNCH) を用いて直径 6 mm of 円形 of 耳介皮膚組織およびスカルペルを用いて背部皮膚を摘出する。耳介皮膚組織および背部皮膚組織は半分に切り分け、病理組織評価、あるいは各種サイトカイン of タンパク質発現評価および mRNA 発現評価に用いる。

なお、被験物質 of 投与は、EPA-E 毎日投与群では、ベセルナクリーム塗布前日より最終塗布日まで EPA-E 500 mg/kg を胃ゾンデを用いて経口投与する。3 日毎投与群では、ベセルナクリーム塗布前日より 3 日毎に、EPA-E または EPA-E 自己乳化組成物を、各々 EPA-E として 1500 mg/kg となるように胃ゾンデを用いて経口投与する。また、1 週間毎投与群では、ベセルナクリーム塗布前日および 1 週間後に、EPA-E または EPA-E 自己乳化組成物を、各々 EPA-E として 3500 mg/kg となるように胃ゾンデを用いて経口投与する。

[0078] 対照群に比してベセルナクリーム塗布群では肉眼的に耳介および背部 of 腫脹および背部 PSI of 増加が認められること、耳介厚が経日的に増加すること、および病理組織学的に耳介および背部に表皮肥厚を伴った乾癬様皮膚炎が誘導されることが確認される。ベセルナクリーム塗布群に比して EPA-E 毎日投与群、EPA-E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および EPA-E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群では耳介および背部 of 腫脹抑制、背部 PSI of 増加抑制、耳介厚 of 経日的増加抑制、および病理組織学的な耳介および背部 of 表皮肥厚抑制のうち少なくとも 1 つ以上の抑制効果が確認され、乾癬様皮膚炎 of 程度が軽いことが確認され、これらの抑制効果は EPA-E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および EPA-E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で高い。

また、対照群に比してベセルナクリーム塗布群では耳介および背部 of 皮膚組織でのインターロイキン (IL) -1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17、IL-22、IL-23、IL-27、IL-36 および TNF- α of うち少なくとも 1 つ以上のタ

ンパク質発現および／またはmRNA発現が増加し、ベセルナクリーム塗布群に比してEPA-E毎日投与群およびEPA-E自己乳化組成物3日毎投与群およびEPA-E自己乳化組成物1週間毎投与群ではこれらのうち少なくとも1つ以上の増加が抑制され、これらの抑制効果はEPA-E自己乳化組成物3日毎投与群およびEPA-E自己乳化組成物1週間毎投与群で高い。また、EPA-E1週間毎投与群では、個体により軟便あるいは下痢の副作用が認められるが、EPA-E自己乳化組成物投与群では特記すべき副作用は認められない。

[0079] 実験例2：IL-23耳介皮内投与乾癬モデルマウス試験

Journal of Investigative Dermatology、131、1110-1118、2011に記載の方法を適宜改変して試験を行う。6-8週齢の雄性BALB/cマウス（日本チャールスリバー、横浜）の耳介皮内にマウスリコンビナントIL-23（R&D systems、Minneapolis、Cat. No. 1887-M L/C F）500 ng/10 μ Lリン酸緩衝生理食塩水をイソフルラン麻酔下、1日1回、5-7日間、皮内投与する。対照群にはIL-23に替えてリン酸緩衝生理食塩水を同様に投与する。各皮内投与前および投与の6時間後に、麻酔下、耳介を肉眼的に観察し、マイクロメーターを用いて耳介厚を測定する。耳介厚は経日的推移、および初回測定と最終測定の差を算出して評価する。

耳介厚の最終測定後に耳介を摘出し、生検トレパン（BIOPSY PUNCH）を用いて皮内投与部位を中心とする直径6 mmの円形の耳介皮膚組織を採取する。耳介皮膚組織は半分に切り分け、病理組織評価、あるいは各種サイトカインのタンパク質発現評価およびmRNA発現評価に用いる。

なお、被験物質の投与は、EPA-E毎日投与群では、IL23投与前日より最終塗布日まで、EPA-E500mg/kgを胃ゾンデを用いて経口投与する。2日毎投与群では、IL23投与前日より2日毎に、EPA-EまたはEPA-E自己乳化組成物を、各々EPA-Eとして1000mg/

k g となるように胃ゾンデを用いて経口投与する。また、4 日毎投与群では、I L 2 3 投与前日より4 日毎に、E P A - E または E P A - E 自己乳化組成物を、各々 E P A - E として 2 0 0 0 m g / k g となるように胃ゾンデを用いて経口投与する。

[0080] 対照群に比して I L 2 3 投与群では肉眼的に耳介の腫脹が認められること、耳介厚が経日的に増加すること、および病理組織学的に耳介に表皮肥厚を伴った乾癬様皮膚炎が誘導されることが確認される。I L 2 3 投与群に比して E P A - E 毎日投与群、E P A - E 自己乳化組成物 2 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 4 日毎投与群では耳介の腫脹抑制、耳介厚の経日的増加抑制、および病理組織学的な表皮肥厚抑制のうち少なくとも 1 つ以上の抑制効果が確認され、乾癬様皮膚炎の程度が軽いことが確認され、これらの抑制効果は E P A - E 自己乳化組成物 2 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 4 日毎投与群で高い。

また、対照群に比して I L 2 3 投与群では耳介皮膚組織でのインターロイキン (I L) - 1、I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 7、I L - 2 2、I L - 2 3、I L - 2 7、I L - 3 6 および T N F - α のうち少なくとも 1 つ以上のタンパク質発現および／または m R N A 発現が増加し、I L 2 3 投与群に比して E P A - E 毎日投与群、E P A - E 自己乳化組成物 2 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 4 日毎投与群ではこれらのうち少なくとも 1 つ以上の増加が抑制され、これらの抑制効果は E P A - E 自己乳化組成物 2 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 4 日毎投与群で高い。また、E P A - E 4 日毎投与群では、個体により軟便あるいは下痢の副作用が認められるが、E P A - E 自己乳化組成物投与群では特記すべき副作用は認められない。

[0081] 実験例 3：尋常性乾癬増悪期患者の治療試験

増悪期にある尋常性乾癬と診断された患者を 5 群（各群 1 5 名）に分けて、対照群にはオリーブオイル 9 0 0 m g を毎日 2 回経口投与し、エパデール S 毎日投与群には、エパデール S（登録商標）9 0 0（E P A - E 9 0 0 m

g 含有) を 1 日 2 回経口投与し、E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群、E P A - E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群には、E P A - E 自己乳化組成物を、各々 E P A - E として 1 g、3 g および 5 g となるように、各投与日に 1 日 1 回経口投与する。投与は患者が寛解期に至るまで継続し、既存の乾癬治療薬は医者判断により継続投与しても、症状の改善により減量、投与間隔の延長あるいは休薬してもよい。

治療開始前および治療開始後 2 週間毎に、*psoriasis area and severity index* (PASI) を用いて乾癬の状態を評価して、各患者の PASI スコアおよび各群の平均 PASI スコアを算出する。PASI の算出方法は、以下のとおりである。1) 頭部、上肢、体幹および下肢の各部位別に皮膚症状(紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑)の程度を各々 0~4 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度) にスコア化して合計する。2) 各部位別に病巣範囲(体表面積に対する病変の面積)を各々 0~6 (0: なし、1: 10%未満、2: 10%以上 30%未満、3: 30%以上 50%未満、4: 50%以上 70%未満、5: 70%以上 90%未満、6: 90%以上) にスコア化する。3) 各部位別に、1) の皮膚症状合計スコア×2) の病巣範囲スコア×部位別係数(頭部: 0. 1、上肢: 0. 2、体幹: 0. 3、下肢: 0. 4) を計算し、各部位の計算値の合計スコア(0~72) を PASI スコアとする。治療開始前の PASI スコアが 75%以上改善して 12 未満となった場合に寛解期に至ったと判断する。

[0082] 対照群に比べて、対照群以外のいずれの群も平均 PASI スコアは治療開始後に低下する。平均 PASI スコア低下の程度または速度は、E P A - E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きい。次いで E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

寛解期に至る期間は、E P A - E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P

A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も短い。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群、エパデール S 毎日投与群および対照群の、この順番である。

各患者の P A S I スコアは、既存治療薬との併用において相加または相乗的に改善される。また、併用した患者では既存治療薬の投与量を減少させることができ、または既存治療薬の投与期間を短くすることができ、既存治療薬の副作用発現が抑制されるまたは服用負担が軽減できる。既存治療薬の投与量減少または投与期間短縮効果は、E P A－E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きく、次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

[0083] 実験例 4：尋常性乾癬寛解期患者の予防・治療試験

P A S I スコアが 1 2 未満の寛解期にある尋常性乾癬と診断された患者を 4 群（各群 2 0 名）に分けて、対照群にはオリーブオイル 9 0 0 m g を毎日 2 回経口投与し、エパデール S 毎日投与群には、エパデール S（登録商標）9 0 0（E P A－E 9 0 0 m g 含有）を 1 日 2 回経口投与し、E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群および E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群には、E P A－E 自己乳化組成物を、各々 E P A－E として 1 g および 5 g となるように、各投与日に 1 日 1 回経口投与する。E P A－E 投与は患者が増悪期に至るまで継続し、その間は既存の乾癬治療薬は投与しない。

治療開始後 2 週間毎に P A S I を用いて乾癬の状態を評価して、各患者の P A S I スコアを算出する。P A S I スコアが 1 2 以上になった場合に増悪期に至ったと判断する。

[0084] 予防・治療開始から増悪期に至るまでの期間は、E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で最も長い。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群、エパデール S 毎日投与群および対照群の、この順番である。寛解期において既存治療薬を使用せずに増悪を予防することができ、既存治療薬の副作用や服薬負担を解消し、かつ寛解期を延長することができる。

[0085] 実験例 5 : アトピー性皮膚炎増悪期患者の治療試験

増悪期にあるアトピー性皮膚炎と診断された患者を 5 群（各群 15 名）に分けて、対照群にはオリーブオイル 900 mg を毎日 2 回経口投与し、エパデール S 毎日投与群には、エパデール S（登録商標）900（EPA-E 900 mg 含有）を 1 日 2 回経口投与し、EPA-E 自己乳化組成物毎日投与群、EPA-E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および EPA-E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群には、EPA-E 自己乳化組成物を、各々 EPA-E として 1 g、3 g および 5 g となるように、各投与日に 1 日 1 回経口投与する。投与は患者が寛解期に至るまで継続し、既存のアトピー性皮膚炎治療薬は医者の判断により継続投与しても、症状の改善により減量、投与間隔の延長あるいは休薬してもよい。

治療開始前および治療開始後 2 週間毎に、European Task Force on Atopic Dermatitis による Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD、最高点数 103 点、Dermatology, 1993; 186: 23-31) または米国の Eczema Area and Severity Index (EASI、最高点数 72 点、Exp Dermatol, 2001; 10: 11-18) を用いてアトピー性皮膚炎の状態を評価して、各患者の SCORAD または EASI スコアおよび各群の平均 SCORAD または EASI スコアを算出する。治療開始前の SCORAD または EASI スコアが 50% 以上改善して、SCORAD スコアが 15 未満または EASI スコアが 12 未満となった場合に寛解期に至ったと判断する。

[0086] 対照群に比べて、対照群以外のいずれの群も平均 SCORAD または EASI スコアは治療開始後に低下する。平均 SCORAD または EASI スコア低下の程度または速度は、EPA-E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および EPA-E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きい。次いで EPA-E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

寛解期に至る期間は、E P A－E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も短い。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群、エパデール S 毎日投与群および対照群の、この順番である。

各患者の S C O R A D または E A S I スコアは、既存治療薬との併用において相加または相乗的に改善される。また、併用した患者では既存治療薬の投与量を減少させることができ、または既存治療薬の投与期間を短くすることができ、既存治療薬の副作用発現が抑制されるまたは服用負担が軽減できる。既存治療薬の投与量減少または投与期間短縮効果は、E P A－E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きい。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

[0087] 実験例 6：アトピー性皮膚炎寛解期患者の予防・治療試験

S C O R A D スコアが 15 未満または E A S I スコアが 12 未満の寛解期にあるアトピー性皮膚炎と診断された患者を 4 群（各群 20 名）に分けて、対照群にはオリーブオイル 900 mg を毎日 2 回経口投与し、エパデール S 毎日投与群には、エパデール S（登録商標）900（E P A－E 900 mg 含有）を 1 日 2 回経口投与し、E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群および E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群には、E P A－E 自己乳化組成物を、各々 E P A－E として 1 g および 5 g となるように、各投与日に 1 日 1 回経口投与する。E P A－E 投与は患者が増悪期に至るまで継続し、その間は既存のアトピー性皮膚炎治療薬は投与しない。

治療開始後 2 週間毎に S C O R A D または E A S I を用いてアトピー性皮膚炎の状態を評価して、各患者の S C O R A D または E A S I スコアを算出する。S C O R A D スコアが 15 以上または E A S I スコアが 12 以上になった場合に増悪期に至ったと判断する。

[0088] 予防・治療開始から増悪期に至るまでの期間は、E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で最も長い。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群

、エパデールS毎日投与群および対照群の、この順番である。寛解期において既存治療薬を使用せずに増悪を予防することができ、既存治療薬の副作用や服薬負担を解消し、かつ寛解期を延長することができる。

[0089] 実験例7：ベーチェット病活動（増悪）期患者の治療試験

口腔内アフタ性潰瘍および／または皮膚・外陰部潰瘍症状を有し、活動（増悪）期にあるベーチェット病と診断された患者を5群（各群10名）に分けて、対照群にはオリーブオイル900mgを毎日2回経口投与し、エパデールS毎日投与群には、エパデールS（登録商標）900（EPA-E900mg含有）を1日2回経口投与し、EPA-E自己乳化組成物毎日投与群、EPA-E自己乳化組成物3日毎投与群およびEPA-E自己乳化組成物1週間毎投与群には、EPA-E自己乳化組成物を、各々EPA-Eとして1g、3gおよび5gとなるように、各投与日に1日1回経口投与する。投与は患者が非活動期に至るまで継続し、既存のベーチェット病治療薬は医者の判断により継続投与しても、症状の改善により減量、投与間隔の延長あるいは休薬してもよい。

治療開始前および治療開始後2週間毎に、口腔内アフタ性潰瘍および／または皮膚・外陰部潰瘍症状について活動スコアを用いてベーチェット病の状態を評価して、各患者の活動スコアおよび各群の平均活動スコアを算出する。活動スコアの算出方法は、以下のとおりである。

スコア0：症状なし、

スコア1：最近の4週のうち症状が存在したのは2週未満である、

スコア2：最近の4週のうち症状が存在したのは2週以上である、

スコア3：最近の4週のうちほとんどに症状が存在した。

治療開始前のスコアが1以上改善して、スコアが2未満となった場合に非活動期に至ったと判断する。また、スコア0が1年間以上続いた場合を固定（寛解）期と判断する。

[0090] 対照群に比べて、対照群以外のいずれの群も平均活動スコアは治療開始後に低下する。平均活動スコア低下の程度または速度は、EPA-E自己乳化

組成物 3 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きい。次いで E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

非活動期および／または固定（寛解）期に至る期間は、E P A - E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も短い。次いで E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群、対照群の、この順番である。

各患者の活動スコアは、既存治療薬との併用において相加または相乗的に改善される。また、併用した患者では既存治療薬の投与量を減少させることができ、または既存治療薬の投与期間を短くすることができ、既存治療薬の副作用発現が抑制されるまたは服用負担が軽減できる。既存治療薬の投与量減少または投与期間短縮効果は、E P A - E 自己乳化組成物 3 日毎投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で同等で最も大きい。次いで E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群およびエパデール S 毎日投与群の、この順番である。

[0091] 実験例 8：ベーチェット病非活動期患者の予防・治療試験

口腔内アフタ性潰瘍および／または皮膚・外陰部潰瘍の活動スコアが 2 未満の非活動期にあるベーチェット病と診断された患者を 4 群（各群 10 名）に分けて、対照群にはオリーブオイル 900 mg を毎日 2 回経口投与し、エパデール S 毎日投与群には、エパデール S（登録商標）900（E P A - E 900 mg 含有）を 1 日 2 回経口投与し、E P A - E 自己乳化組成物毎日投与群および E P A - E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群には、E P A - E 自己乳化組成物を、各々 E P A - E として 1 g および 5 g となるように、各投与日に 1 日 1 回経口投与する。E P A - E 投与は患者が活動（増悪）期に至るまで継続し、その間は既存のベーチェット病治療薬は投与しない。

治療開始後 2 週間毎にベーチェット病の状態を評価して、各患者の活動スコアを算出する。活動スコアが 2 以上になった場合に活動（増悪）期に至ったと判断する。

[0092] 予防・治療開始から活動（増悪）期に至るまでの期間は、E P A－E 自己乳化組成物 1 週間毎投与群で最も長い。次いで E P A－E 自己乳化組成物毎日投与群、エパデール S 毎日投与群および対照群の、この順番である。非活動期において既存治療薬を使用せずに活動（増悪）期に至ることを予防することができ、既存治療薬の副作用や服薬負担を解消し、かつ非活動期を延長することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 2日～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患予防および／または治療のための ω 3多価不飽和脂肪酸又はそれらの製薬学上許容しうる塩類、又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類、又はそれらの製薬学上許容しうるアミド類、又はそれらの製薬学上許容しうるリン脂質類を有効成分として含有し、さらに乳化剤を含有する自己乳化組成物。
- [請求項2] 2日、3日、4日、5日、6日または1週間毎に間欠経口投与されることを特徴とする、請求項1に記載の自己乳化組成物。
- [請求項3] 1週間に2～3日間欠経口投与されることを特徴とする、請求項1に記載の自己乳化組成物。
- [請求項4] イコサペント酸、ドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸、 α リノレン酸、それらの製薬学上許容しうる塩類、それらの製薬学上許容しうるエステル類、それらの製薬学上許容しうるアミド類、それらの製薬学上許容しうるリン脂質類からなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。
- [請求項5] イコサペント酸またはイコサペント酸エチルエステルを有効成分として含有する、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。
- [請求項6] 自己乳化組成物の全量を100質量%としたときのイコサペント酸またはイコサペント酸エチルエステルの含量が70質量%以上である、請求項1乃至5のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。
- [請求項7] ω 3多価不飽和脂肪酸又はそれらの製薬学上許容しうる塩類、又はそれらの製薬学上許容しうるエステル類、又はそれらの製薬学上許容しうるアミド類、又はそれらの製薬学上許容しうるリン脂質類を0.5g／日～10g／日で経口投与することを特徴とする、請求項1乃至

至 6 のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項8]

自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬、等）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色皰糠疹、紅斑性角化症、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）、多発性硬化症、強皮症、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、ベーチェット病、および天疱瘡からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項1乃至7のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項9]

自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患が乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項10]

乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例含む）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群、滴状乾癬）、皮膚炎群（接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、自家感作

性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ヒダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、耳介及び外耳道の皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、うっ血性皮膚炎、限局性掻爬皮膚炎、口周囲皮膚炎、汗疱、花粉性皮膚炎、等）およびベーチェット病からなる群から選択される少なくとも1つの自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の憎悪期にシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメゾン、マキサカルシトール、カルシポトリオール、タカルシトール水和物、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、チルドラキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、デュピルマブ、ネモリズマブ、トラロキヌマブ、リツキシマブ、バリシチニブ、サリルマブ、マシチニブ、オクレリズマブ、ペクカントラチニブ、トラロキヌマブ、ウパダシチニブ、エミシズマブ、ファシヌマブ、ペグプレラニブ、オマリズマブ、レスリズマブ、サブタブマブ、ガンテネルマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、サリチル酸／白色ワセリン、スプラタストトシル、アゼラスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、クロベタゾン酪酸エステル、ベンダザック、スプロフェン、タクロリムス水和物、トラニラスト、ベクロメタゾンプロピオン酸、人免疫グロブリン／ヒスタミン二塩酸塩、メチルプレドニゾロン、アプレミラスト、ピメクロリムス、AMG-0101、AMG-0103、水酸化ステルベン分子、クリサボロール、ナルフラフィン、ドキシソルピシン、WB1-1001、オクテニジン、オキシメタゾリン、一酸化窒素、チマピプラント、酢酸ロシプトール、コバマミド、フェビピプラント、オミガナン、アシマドリン、メトフルミン、DSXS-1411、セリネクサー、テ

ルビナフィン、エレンベセスタット、ベルベセスタット、ラナベセスタット、フルチカゾン、ベパーミノーゲンパープラスミド、ダルセトラピブ、アバタセプト、タリドミド、ボセンタン、デフラザコートおよびアナキンラからなる群から選択される少なくとも1つの化合物と併用するための、請求項1乃至9のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項11] 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～7日からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与され、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与間隔を1日または2日ずつ増加して、寛解期または非活動期には1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に間欠経口投与される、請求項1乃至10のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項12] 自己免疫性皮膚疾患または炎症性皮膚疾患の増悪期には2～10g／日経口投与され、症状の改善がみられた場合は1週間～1ヶ月からなる群から選択される少なくとも1つの期間毎に投与量を0.5～1g／日ずつ減量して、寛解期または非活動期には0.5～4g／日経口投与される、請求項1乃至11のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

[請求項13] 乳化剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの乳化剤である、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の自己乳化組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/001331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/202(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i

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)

A61K31/202, A61K9/107, A61K47/24, A61K47/34, A61P17/00, A61P17/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-525363 A (Cyclosporine Therapeutics Ltd.), 11 December 2001 (11.12.2001), claims; paragraphs [0001], [0002], [0042]; table 1; paragraphs [0044] to [0048], [0050], [0052], [0053], [0093] & US 6284268 B1 & WO 99/29316 A1 claims; page 1, lines 4 to 21; page 10, lines 1 to 9; table 1; page 10, line 15 to page 11, line 25; page 11, line 33 to page 12, line 7; page 12, lines 9 to 20; page 26, lines 10 to 11 & EP 1039893 A1 & DE 69842121 D	1-13

☒ 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
07 February 2017 (07.02.17)

Date of mailing of the international search report
21 February 2017 (21.02.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/001331

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2012-149053 A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 August 2012 (09.08.2012), paragraphs [0057], [0058] (Family: none)	1-13
Y	Kagari MURASAKI et al., "Ethyl Icosapentate (Epadel) 1 Kai 600mg, 1 Nichi 3 Kai Toyo ni Taisuru 1 Kai 900mg, 1 Nichi 2 Kai Toyo no Yakubutsu Dotai, Yukosei Oyobi Anzen sei no Kento", Progress in Medicine, 2012, vol.32, no.9, pages 1941 to 1946, summary, page 1942, left column, lines 22 to 27, page 1946, left column, lines 14 to 21	1-13
A	WO 2015/083806 A1 (Nippon Suisan Kaisha, Ltd.), 11 June 2015 (11.06.2015), & US 2016/0317592 A1 & EP 3101138 A1 & CA 2932728 A & AU 2014358145 A & CN 105793432 A	1-13
P,A	WO 2016/167263 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 October 2016 (20.10.2016), & JP 5954916 B1	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/202(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/34(2017.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/202, A61K9/107, A61K47/24, A61K47/34, A61P17/00, A61P17/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2001-525363 A (シクロスポリン セラポイティクス リミテッド) 2001.12.11, 特許請求の範囲、【0001】、【0002】、【0042】、【表1】、【0044】-【0048】、【0050】、【0052】、【0053】、【0093】 & US 6284268 B1 & WO 99/29316 A1, クレーム、1ページ4-21行、10ページ1-9行、TABLE 1、10ページ15行-11ページ25行、11ページ33行-12ページ7行、12ページ9-20行、26ページ10-11行 & EP 1039893 A1 & DE 69842121 D	1-13

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.02.2017

国際調査報告の発送日

21.02.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山村 祥子

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

4U

9217

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2012-149053 A (持田製薬株式会社) 2012. 08. 09, 【0057】、 【0058】 (ファミリーなし)	1-13
Y	村崎かがり他, イコサペント酸エチル (エパデール) 1回 600mg, 1 日 3回投与に対する 1回 900mg, 1日 2回投与の薬物動態, 有効性お よび安全性の検討, Progress in Medicine, 2012, Vol. 32, No. 9, p. 1941-1946, 要旨、 1942ページ左欄 22-27行、1946ページ左欄 14-21 行	1-13
A	WO 2015/083806 A1 (日本水産株式会社) 2015. 06. 11, & US 2016/0317592 A1 & EP 3101138 A1 & CA 2932728 A & AU 2014358145 A & CN 105793432 A	1-13
PA	WO 2016/167263 A1 (中外製薬株式会社) 2016. 10. 20, & JP 5954916 B1	1-13