

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006 年 11 月 23 日 (23.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/123726 A1

## (51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)  
 A61K 31/275 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61K 31/357 (2006.01) C07D 207/26 (2006.01)  
 A61K 31/4015 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)  
 A61K 31/4166 (2006.01) C07D 213/75 (2006.01)  
 A61K 31/437 (2006.01) C07D 233/34 (2006.01)  
 A61K 31/4409 (2006.01) C07D 239/12 (2006.01)  
 A61K 31/443 (2006.01) C07D 319/18 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01) C07D 321/10 (2006.01)  
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
 A61K 31/505 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)  
 A61K 31/522 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)  
 A61K 31/592 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
 A61P 17/06 (2006.01) C07D 473/06 (2006.01)

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原田 大輔  
 (HARADA, Daisuke). 小林 克也 (KOBAYASHI, Kat-  
 suya). 竹重 一彦 (TAKESHIGE, Kazuhiko). 真部 治  
 彦 (MANABE, Haruhiko).

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
 BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
 DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
 ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,  
 LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
 MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,  
 RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,  
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/309894

## (22) 国際出願日:

2006 年 5 月 18 日 (18.05.2006)

## (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2005-144829 2005 年 5 月 18 日 (18.05.2005) JP

(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, LS, MW, MZ, NA, SD,  
 SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
 KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
 CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
 IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
 OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
 MR, NE, SN, TD, TG).

## 添付公開書類:

— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醗  
 ▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
 LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁  
 目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
 各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising (a) a phosphodiesterase (PDE)-IV inhibitor or a pharmacologically acceptable salt thereof and (b) vitamin D or a vitamin D derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof; a therapeutic and/or prophylactic agent for psoriasis comprising (a) a PDE-IV inhibitor or a pharmacologically acceptable salt thereof and (b) vitamin D or a vitamin D derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof as active ingredients; a kit comprising (a) a first component comprising a PDE-IV inhibitor or a pharmacologically acceptable salt thereof and (b) a second component comprising vitamin D or a vitamin D derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof; and others.

(57) 要約: (a) ホスホジエステラーゼ (PDE) - IV 阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と (b) ビタミン D もしくはビタミン D 誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物、(a) PDE - IV 阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と (b) ビタミン D もしくはビタミン D 誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する乾癬の治療および/または予防剤、(a) PDE - IV 阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) ビタミン D もしくはビタミン D 誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第 2 成分を有することを特徴とするキットなどを提供する。

WO 2006/123726 A1

## 明 細 書

### 医薬組成物

### 技術分野

- [0001] 本発明は、ホスホジエステラーゼ(PDE)－IV阻害剤とビタミンDもしくはビタミンD誘導体とを含有する医薬組成物などに関する。

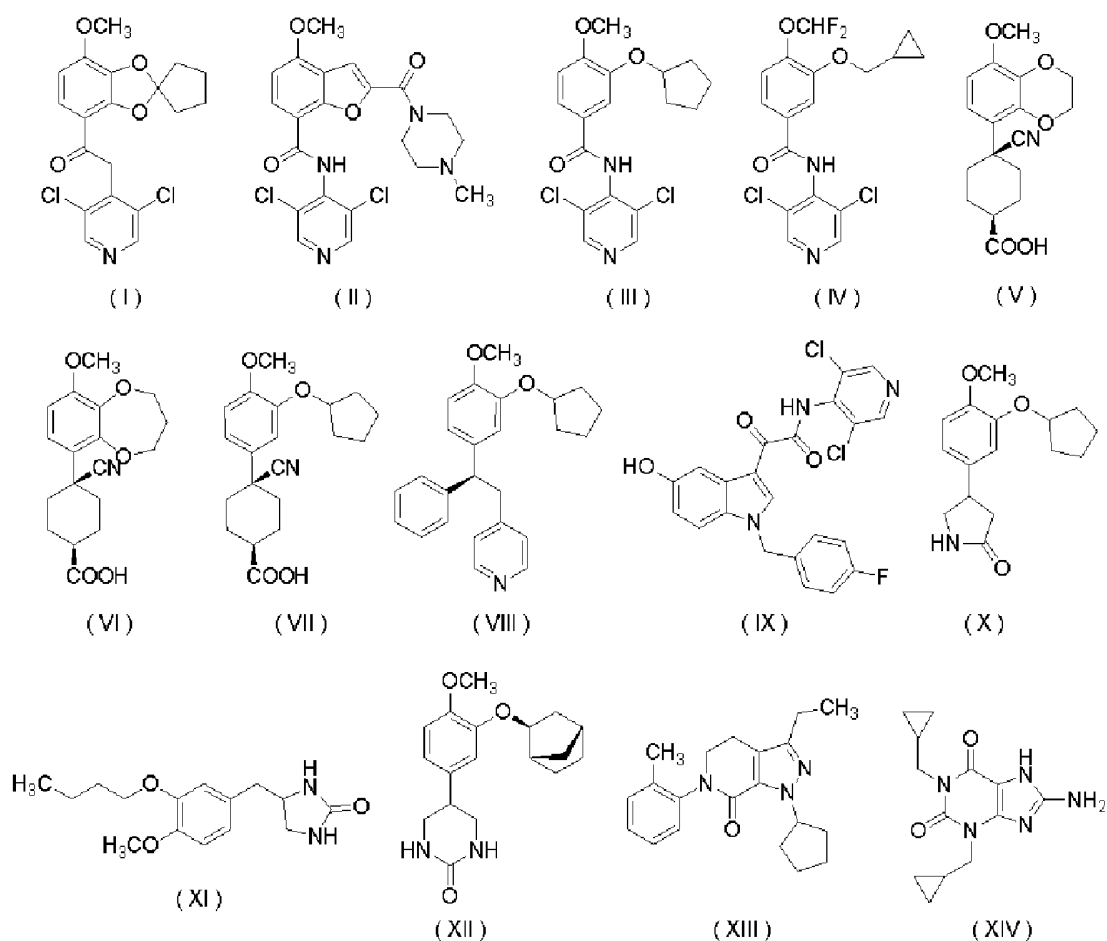
### 背景技術

- [0002] 乾癬は、皮膚のケラチノサイトの増殖を伴う、慢性の皮膚疾患である[ランセット(Lancet)、2003年、第361巻、p. 1197;ネイチャー・レビュー・ドラッグ・ディスカバリー(Nat. Rev. Drug Discov. ), 2004年、第3巻、p. 488]。乾癬においては、ケラチノサイトの過剰増殖と分化異常、血管の増性そして真皮、表皮へのT細胞優位の炎症性細胞浸潤が認められる。乾癬は、その症状により、尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、乾癬性関節炎などに細分されている。しばしば若年期から発症し、生涯罹患するため、良い治療薬が求められている。
- [0003] 一般に、乾癬の治療には活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用、ビタミンA外用、ビタミンA内服、免疫抑制剤のシクロスポリンやメトトレキサート投与、光線療法などが行なわれている[ネイチャー・レビュー・ドラッグ・ディスカバリー(Nat. Rev. Drug Discov. ), 2004年、第3巻、p. 488]。乾癬発症原因の1つとしてリンパ球、特にT細胞の増殖や活性化が重要と考えられており、例えばT細胞の活性化を抑制するアルファセプト(Alfacept)が乾癬の治療薬として用いられている。以上のことから、ケラチノサイトの増殖や、T細胞の増殖や活性化を抑制する化合物は、乾癬治療に有効であると考えられる。
- [0004] 一方、ホスホジエステラーゼ(PDE)は、アデノシン3',5'－サイクリックモノホスフェート(cAMP)またはグアノシン3',5'－サイクリックモノホスフェート(cGMP)を分解し、その細胞内濃度を調節している。PDEのアイソザイムのひとつであるPDE－IVは、単球、マクロファージ、B細胞、T細胞、好酸球のような炎症性細胞やケラチノサイトに発現しており[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Br. J. Pharmacol ), 1997年、第121巻、p. 221;ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロ

ジー(J. Invest. Dermatol. ), 1985年、第84巻、p. 477;ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・エクスペリメンタル・セラピー(J. Pharmacol. Exp. Ther. ), 1994年、第271巻、p. 1167;ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロジー(J. Invest. Dermatol. ), 1998年、第110巻、p. 287]、cAMPまたはcGMPの濃度を調節し、炎症性細胞の炎症部位への浸潤や活性化、ケラチノサイトの活性化の調節など、炎症反応の制御に重要な役割を果たしている[モレキュラー・ファーマコロジー(Mol. Pharmacol. ), 1995年、第47巻、p. 1164;クリニカル・エクスペリメンタル・アレルギー(Clin. Exp. Allergy)、1995年、第25巻、p. 616]。

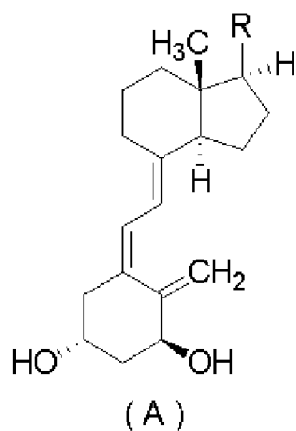
[0005] 従来、下記式(I)～(XIV)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩をPDE-IV阻害剤として用いられることが知られている(特許文献1～9、非特許文献1～8参照)。また、PDE-IV阻害剤が乾癬の治療に有効であることが知られており[エクスパート・オピニオン・インベスティゲーショナル・ドラッグズ(Exp. Opin. Invest. Drugs)、2002年、第11巻、p. 1]、例えば下記式(I)、(IV)、(X)、(XI)、(XII)および(XIV)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩は乾癬の治療剤として有用であることが知られている(特許文献10～12参照)。

[0006] [化1]



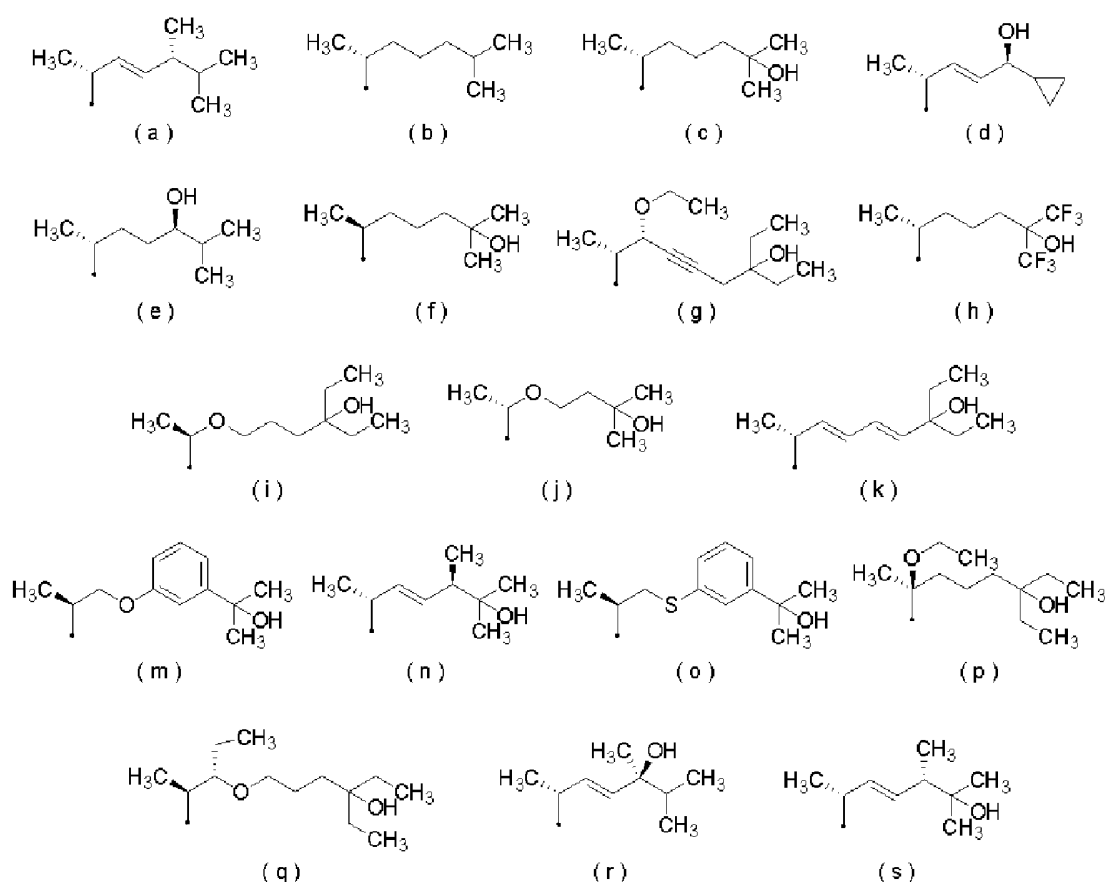
[0007] 一方、ビタミンDもしくはビタミンD誘導体は、上述したように、乾癬の治療および／または予防剤として使用されている。具体的には、例えば、下記式(A)で表される化合物などが知られている(非特許文献9、10参照)。

[0008] [化2]



[0009] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0010] [化3]



[0011] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

ビタミンDもしくはビタミンD誘導体は、表皮細胞の増殖抑制効果や分化促進作用に加え、表皮細胞からのIL-1、IL-6、IL-8などのサイトカイン産生抑制作用、IL-1刺激によるT細胞の増殖抑制作用、T細胞からのIL-2およびIL-6産生抑制作用、多核白血球の遊走抑制作用などの炎症細胞に対する効果も知られている(腎と骨代謝、1996年、第9巻、p. 61)。しかしながら、ビタミンDもしくはビタミンD誘導体は高カルシウム血症や外用時の皮膚刺激性や色素沈着などの副作用を引き起こすことが知られている(医薬ジャーナル、2003年、第39巻、p. 122)。

特許文献1: 国際公開第96/36624号パンフレット

特許文献2: 国際公開第99/16768号パンフレット

特許文献3: 国際公開第95/01338号パンフレット

特許文献4: 国際公開第00/14085号パンフレット

特許文献5: 国際公開第94/14742号パンフレット

特許文献6: 国際公開第99/55696号パンフレット

特許文献7:国際公開第92/19594号パンフレット

特許文献8:米国特許第3636039号明細書

特許文献9:国際公開第87/06576号パンフレット

特許文献10:国際公開第2004/082683号パンフレット

特許文献11:国際公開第2003/099334号パンフレット

特許文献12:国際公開第01/68600号パンフレット

非特許文献1:「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol. )」、2002年、第446巻、p. 195

非特許文献2:「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・エクスperimental・セラピー (J. Pharmacol. Exp. Ther. )」、1998年、第287巻、p. 705

非特許文献3:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. )」、1994年、第37巻、p. 1696

非特許文献4:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. )」、1998年、第41巻、p. 821

非特許文献5:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. )」、1998年、第41巻、p. 2268

非特許文献6:「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ダーマトロジー (Br. J. Dermatol. )」、2002年、第147巻、p. 299

非特許文献7:「ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・アカデミー・オブ・ダーマトロジー (J. Am. Acad. Dermatol. )」、1999年、第41巻、p. 72

非特許文献8:「エクスパート・オピニオン・インベスティゲーショナル・ドラッグズ (Exp. Opin. Invest. Drugs)」、1999年、第8巻、p. 1301～1325

非特許文献9:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. )」、2001年、第44巻、p. 281～297

非特許文献10:「エマージング・ドラッグズ (Emerging Drugs)」、1999年、第4巻、p. 309～332

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明の目的は、乾癬の治療および／または予防剤などとして有用な医薬組成物などを提供することにある。

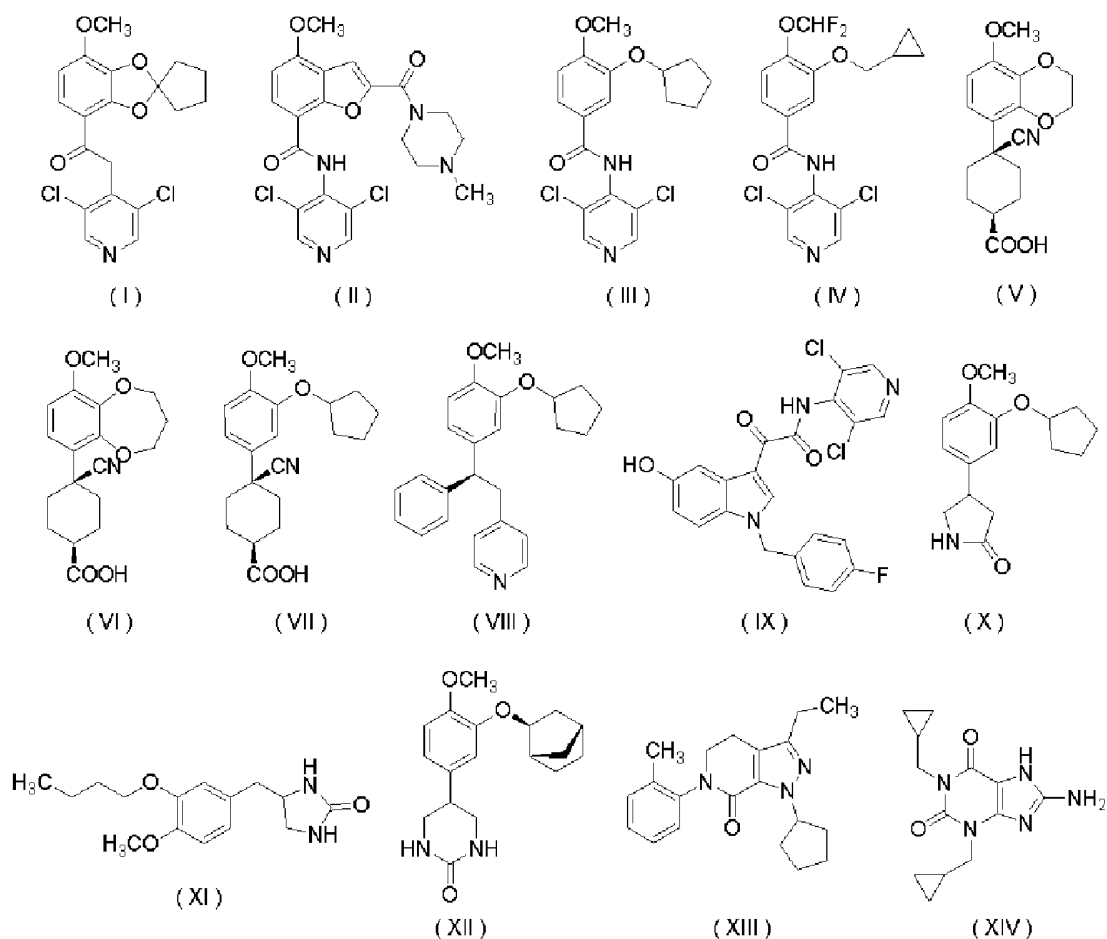
### 課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、以下の(1)～(73)に関する。

(1) (a)ホスホジエステラーゼ(PDE)－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

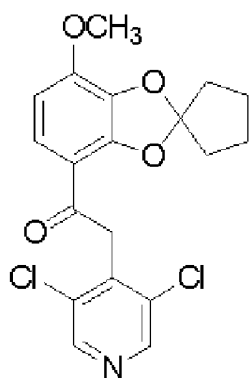
(2) PDE－IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(1)記載の医薬組成物。

[0014] [化4]



[0015] (3) PDE－IV阻害剤が、下記式(I)

[0016] [化5]

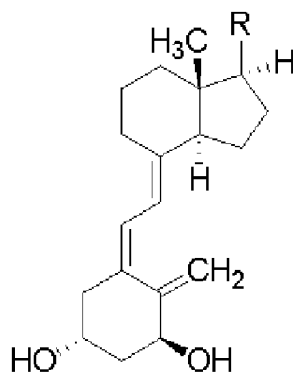


(1)

[0017] で表される化合物である(1)記載の医薬組成物。

(4) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

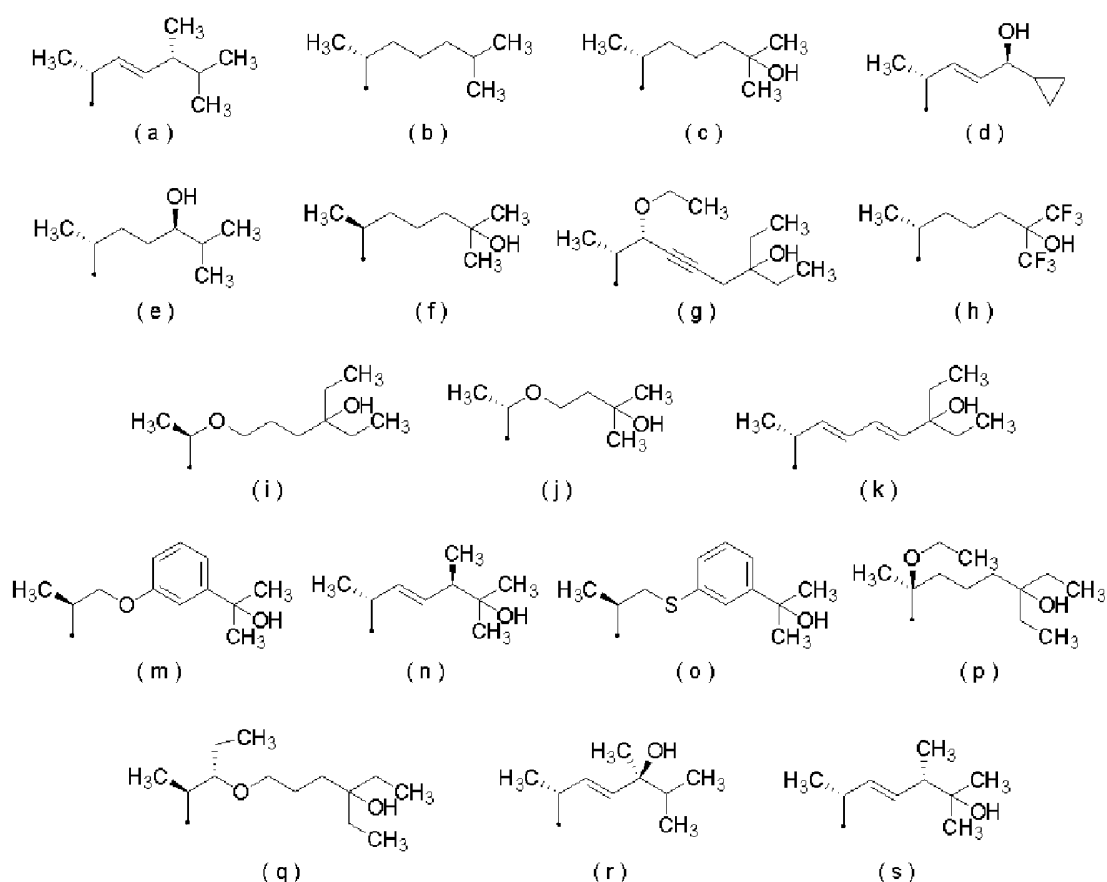
[0018] [化6]



(A)

[0019] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0020] [化7]



[0021] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(5) (1)～(4)のいずれかに記載の医薬組成物を含有する乾癬の治療および／または予防剤。

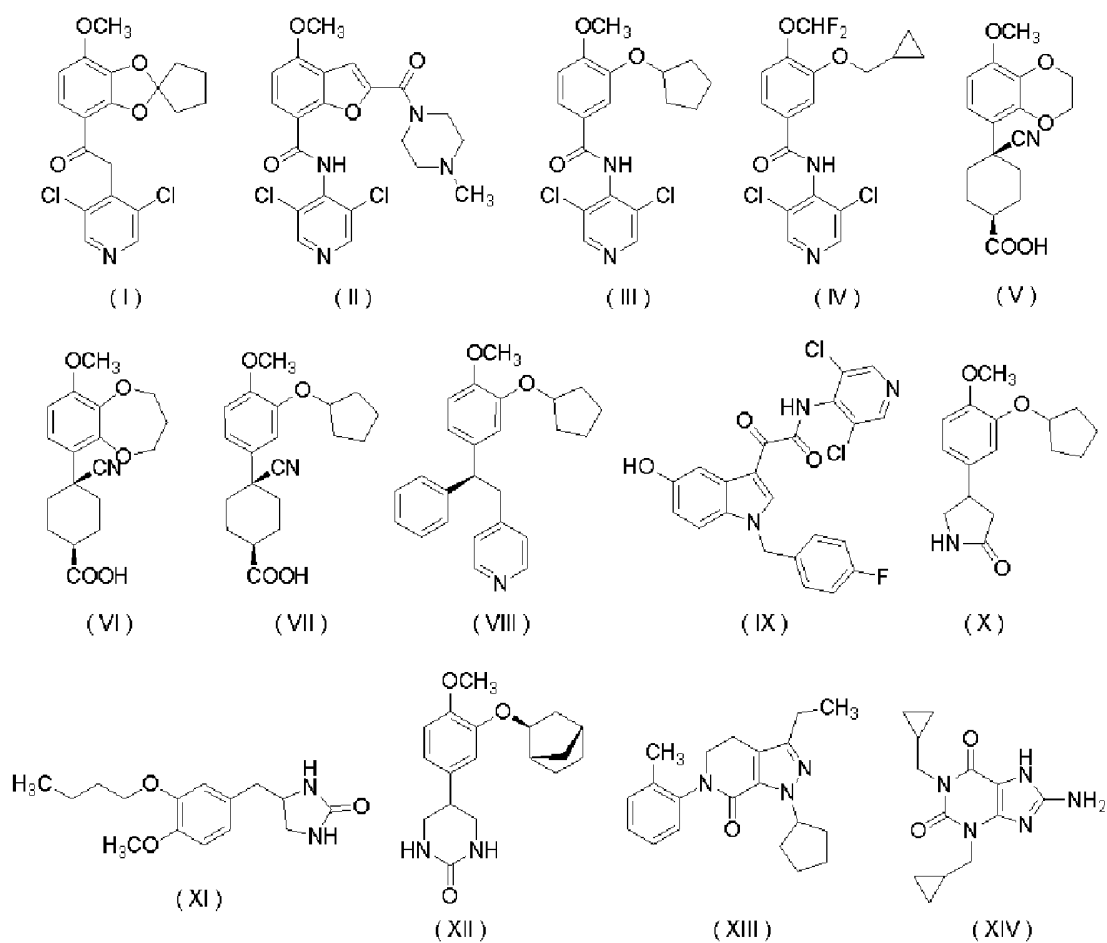
(6) 外用剤である(5)記載の治療および／または予防剤。

(7) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(5)または(6)記載の治療および／または予防剤。

(8) (a)PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する乾癬の治療および／または予防剤。

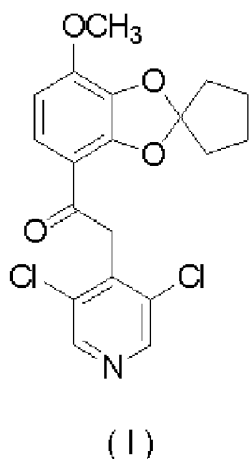
(9) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(8)記載の治療および／または予防剤。

[0022] [化8]



[0023] (10) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

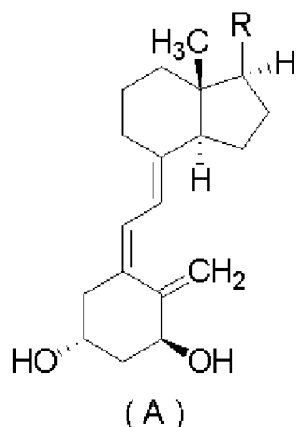
[0024] [化9]



[0025] で表される化合物である(8)記載の治療および／または予防剤。

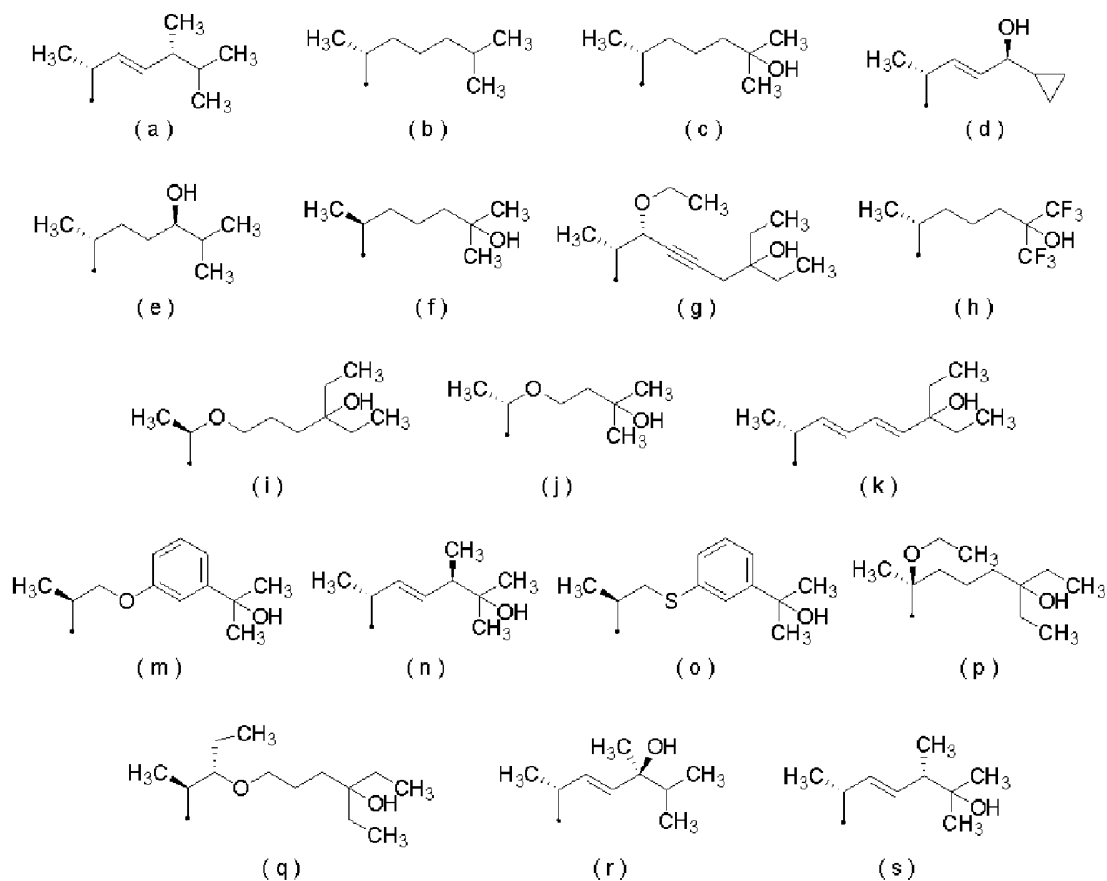
(11) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(8)～(10)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

[0026] [化10]



[0027] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0028] [化11]



[0029] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(12) 外用剤である(8)～(11)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

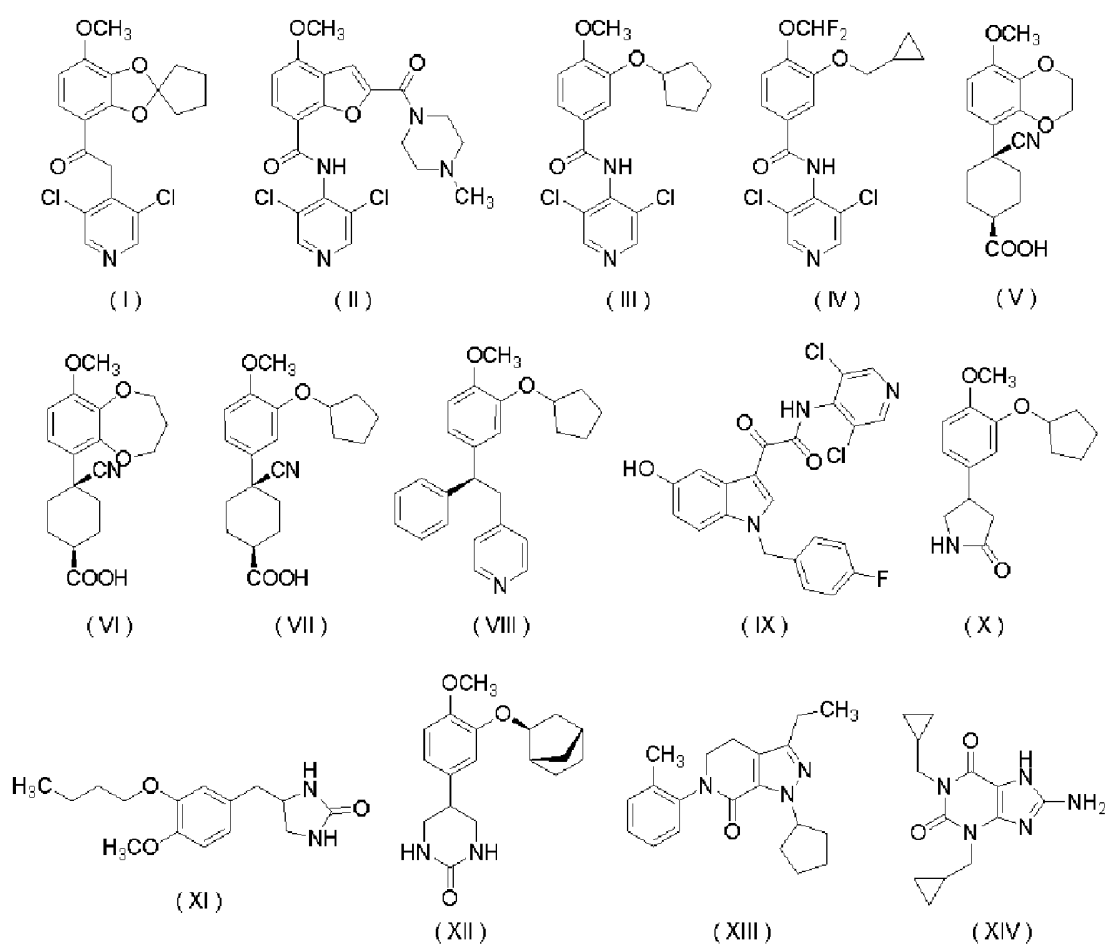
(13) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(9)～(12)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

び／または予防剤。

(14) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする(a)と(b)を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための乾癬の治療および／または予防剤。

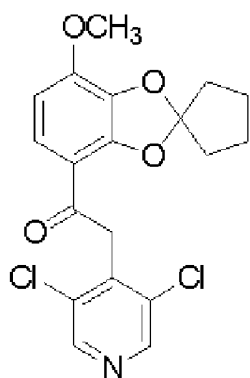
(15) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(14)記載の治療および／または予防剤。

[0030] [化12]



[0031] (16) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[0032] [化13]

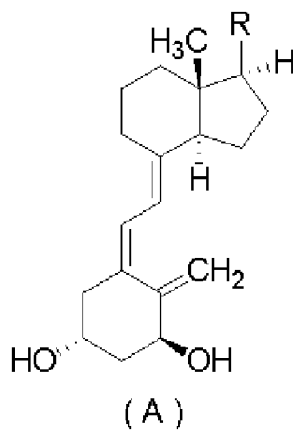


(1)

[0033] で表される化合物である(14)記載の治療および／または予防剤。

(17) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(14)～(16)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

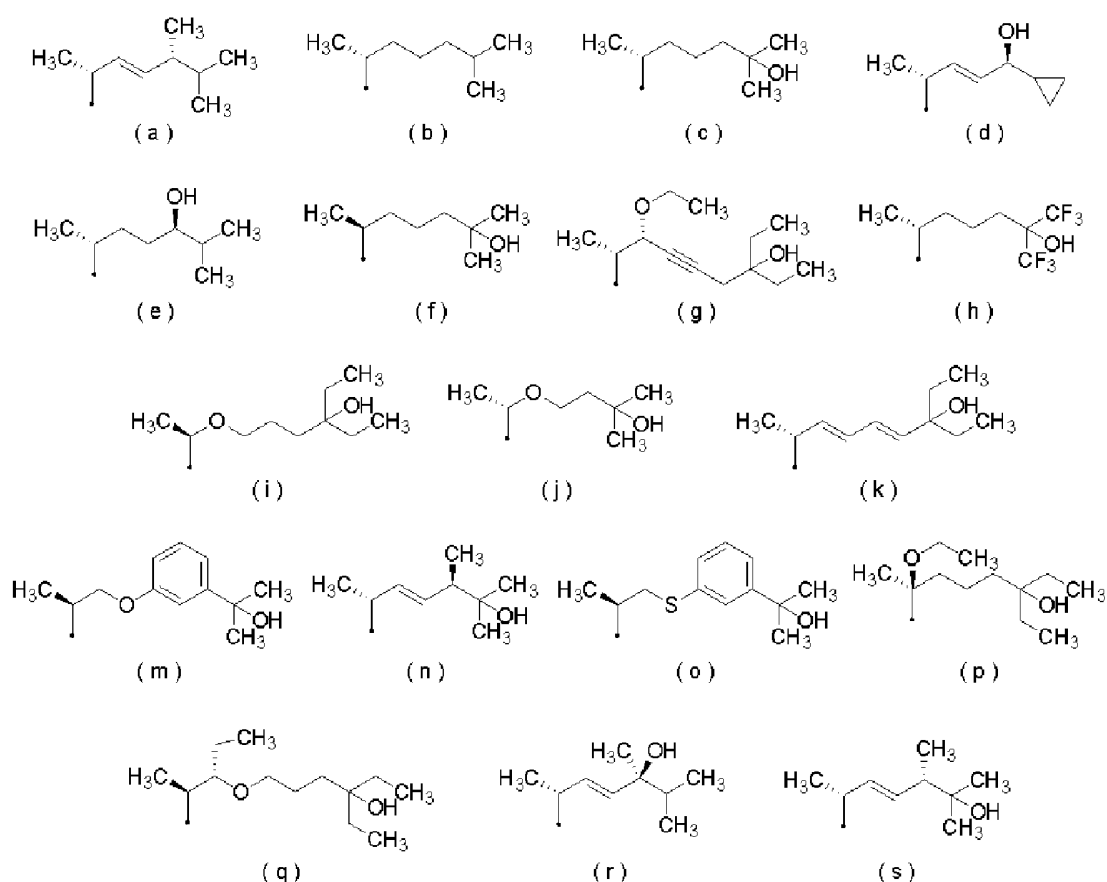
[0034] [化14]



(A)

[0035] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0036] [化15]



[0037] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

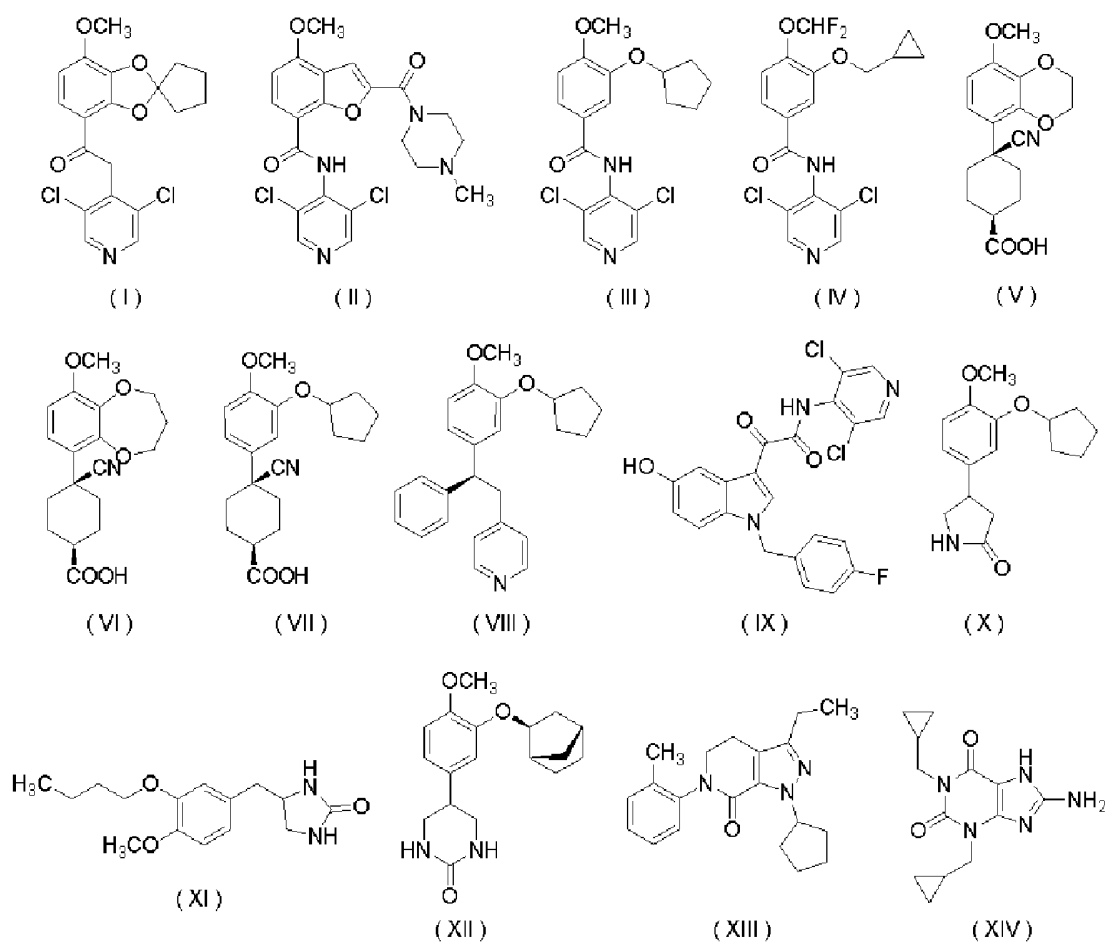
(18) 外用剤である(14)～(17)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(19) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(14)～(18)のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

(20) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

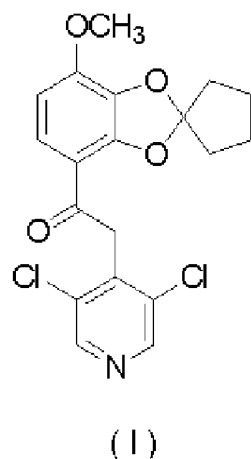
(21) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(20)記載のキット。

[0038] [化16]



[0039] (22) PDE-IV阻害剤が下記式(I)

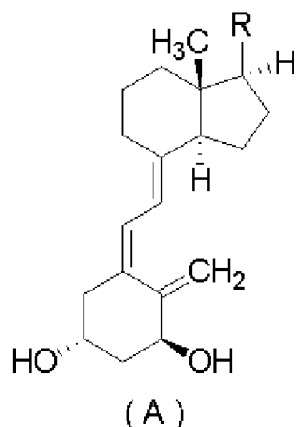
[0040] [化17]



[0041] で表される化合物である(20)記載のキット。

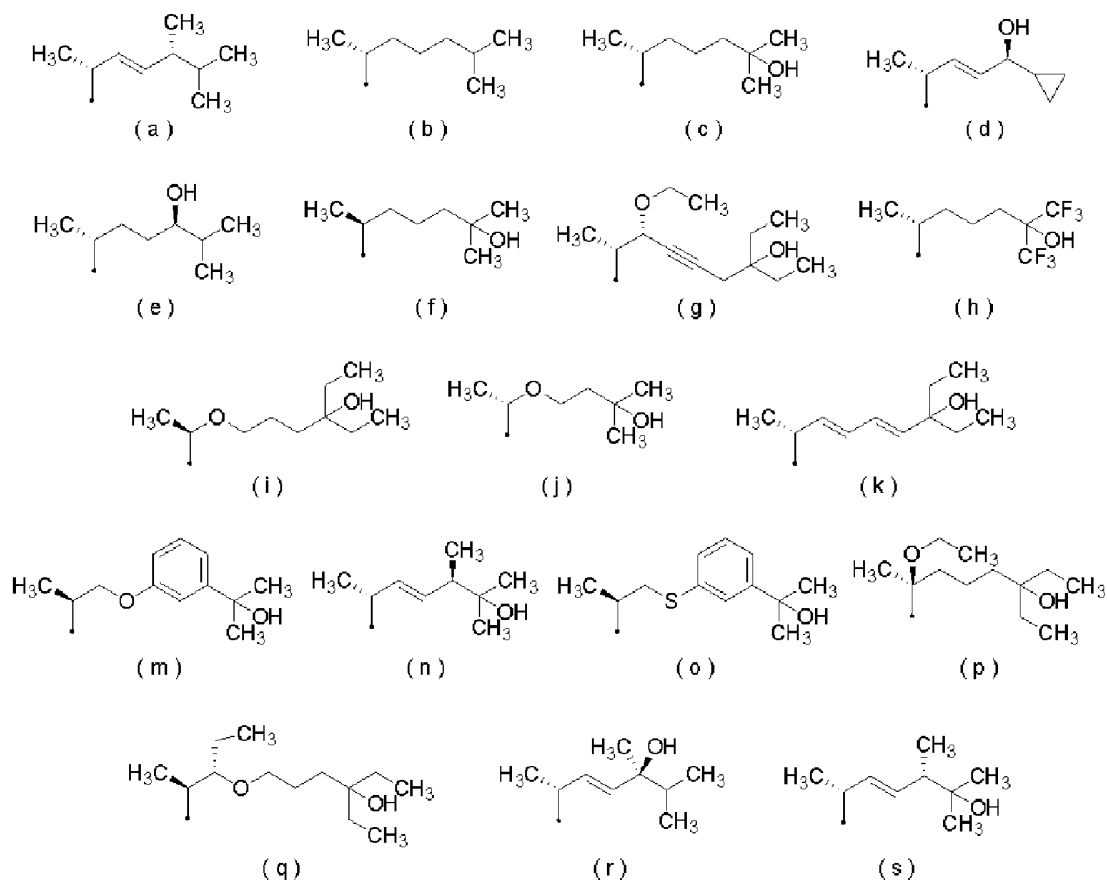
(23) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(20)～(22)のいずれかに記載のキット。

[0042] [化18]



[0043] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0044] [化19]

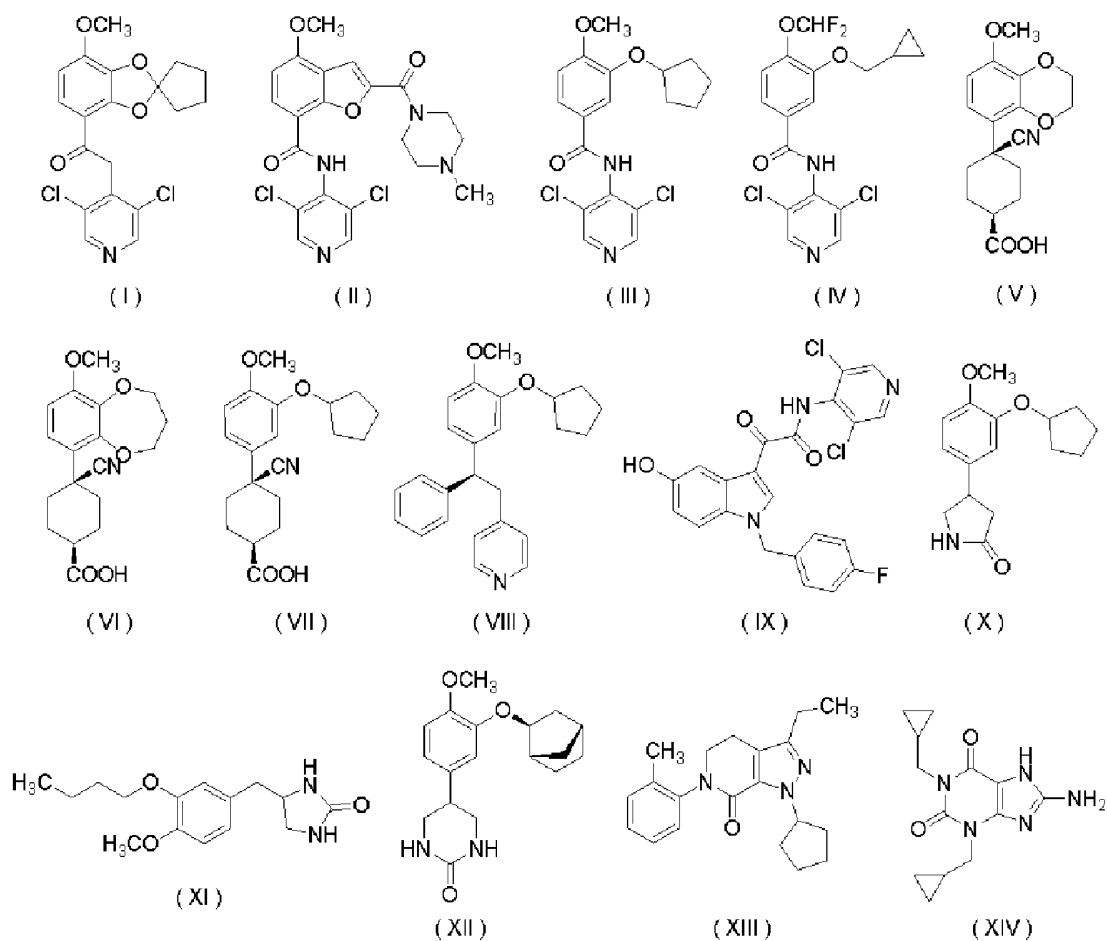


[0045] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(24) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とする乾癬の治療および／または予防用キット。

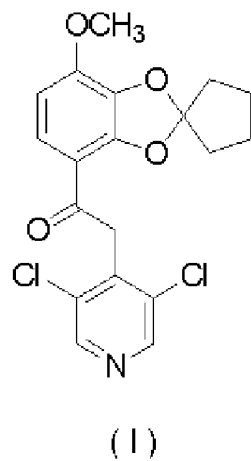
(25) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(24)記載の治療および／または予防用キット。

[0046] [化20]



[0047] (26) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

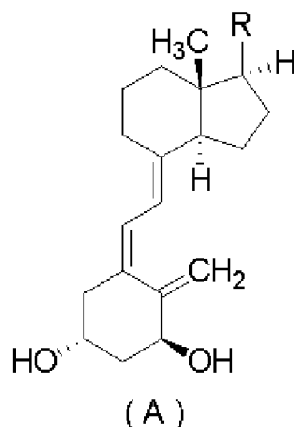
[0048] [化21]



[0049] で表される化合物である(24)記載の治療および／または予防用キット。

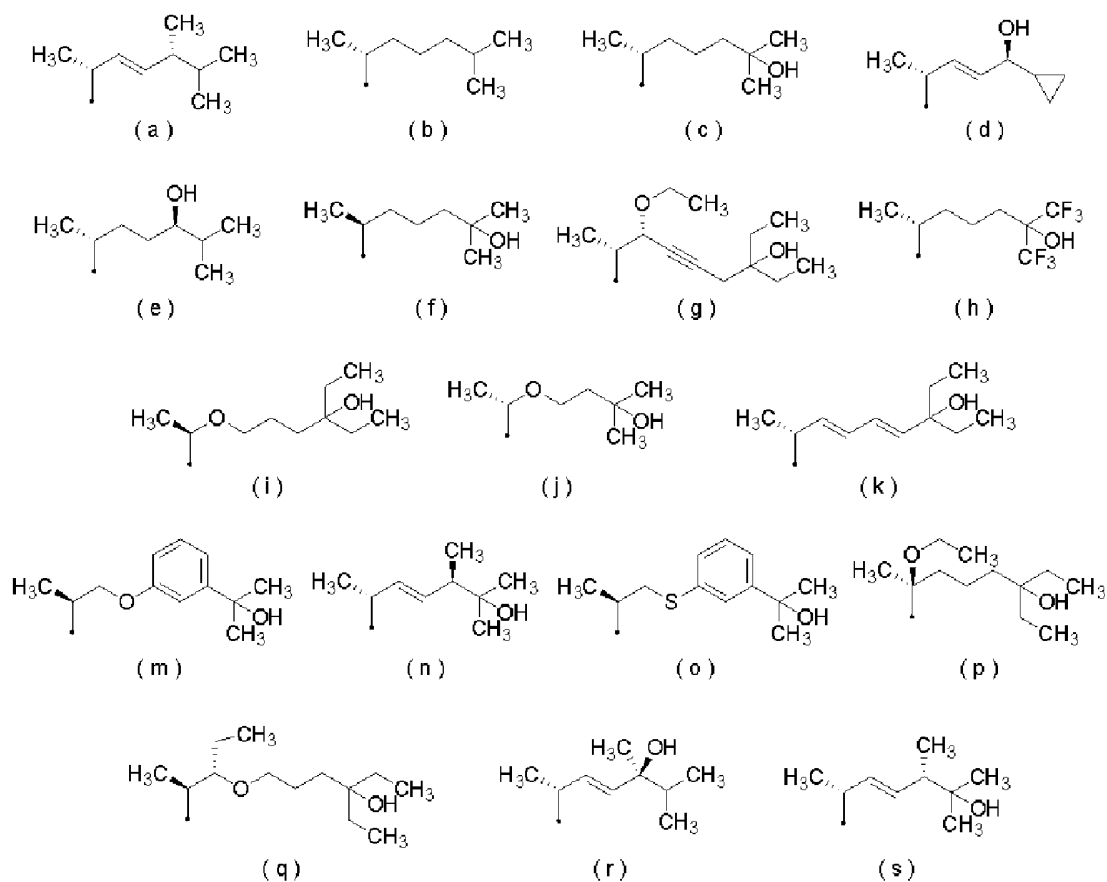
(27) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(24)～(26)のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。

[0050] [化22]



[0051] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s))

[0052] [化23]



[0053] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

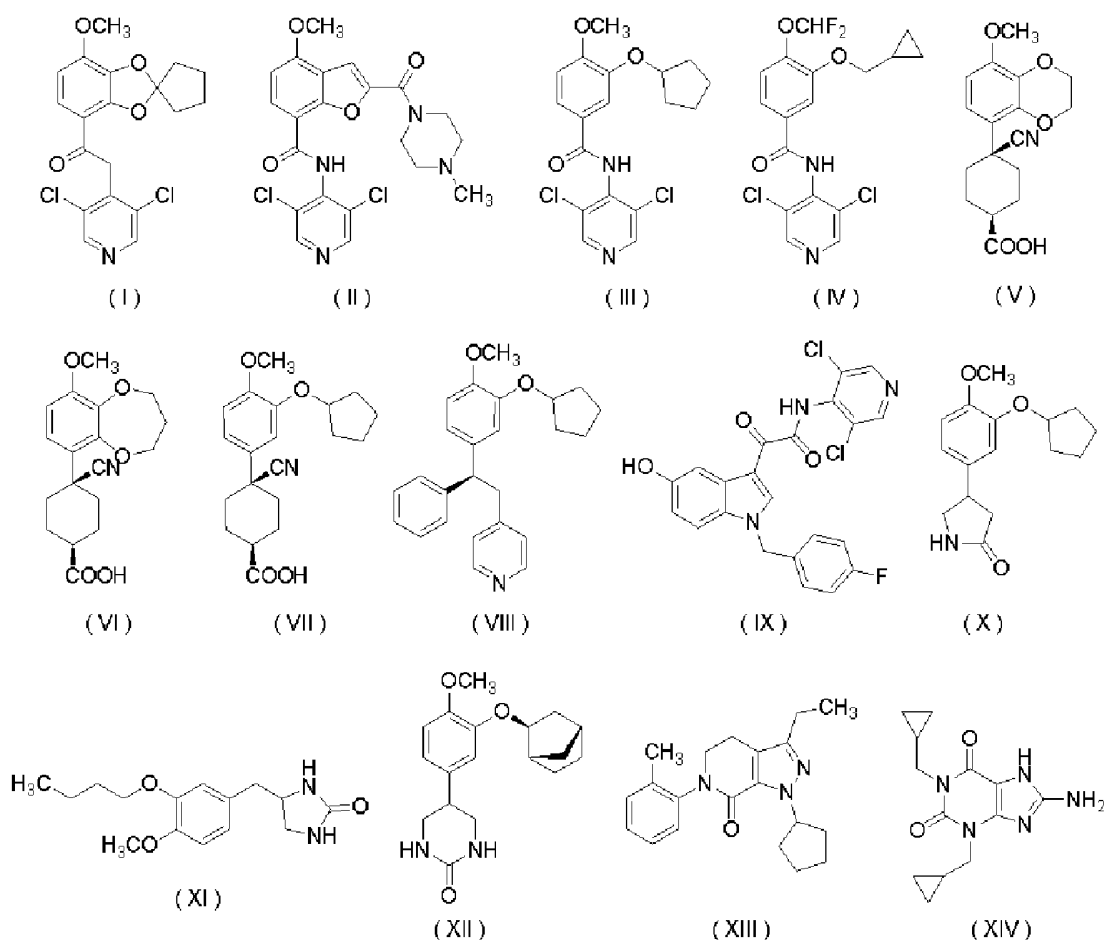
(28) 外用剤のキットである(24)～(27)のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。

(29) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(24)～(28)のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。

(30) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩とともにまたは時間を置いて別々に投与するためのPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

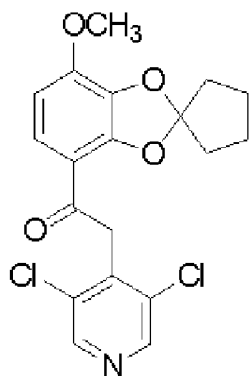
(31) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(30)記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

[0054] [化24]



[0055] (32) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[0056] [化25]

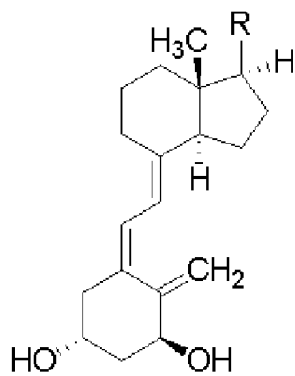


(1)

[0057] で表される化合物である(30)記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

(33) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(30)～(32)のいずれかに記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

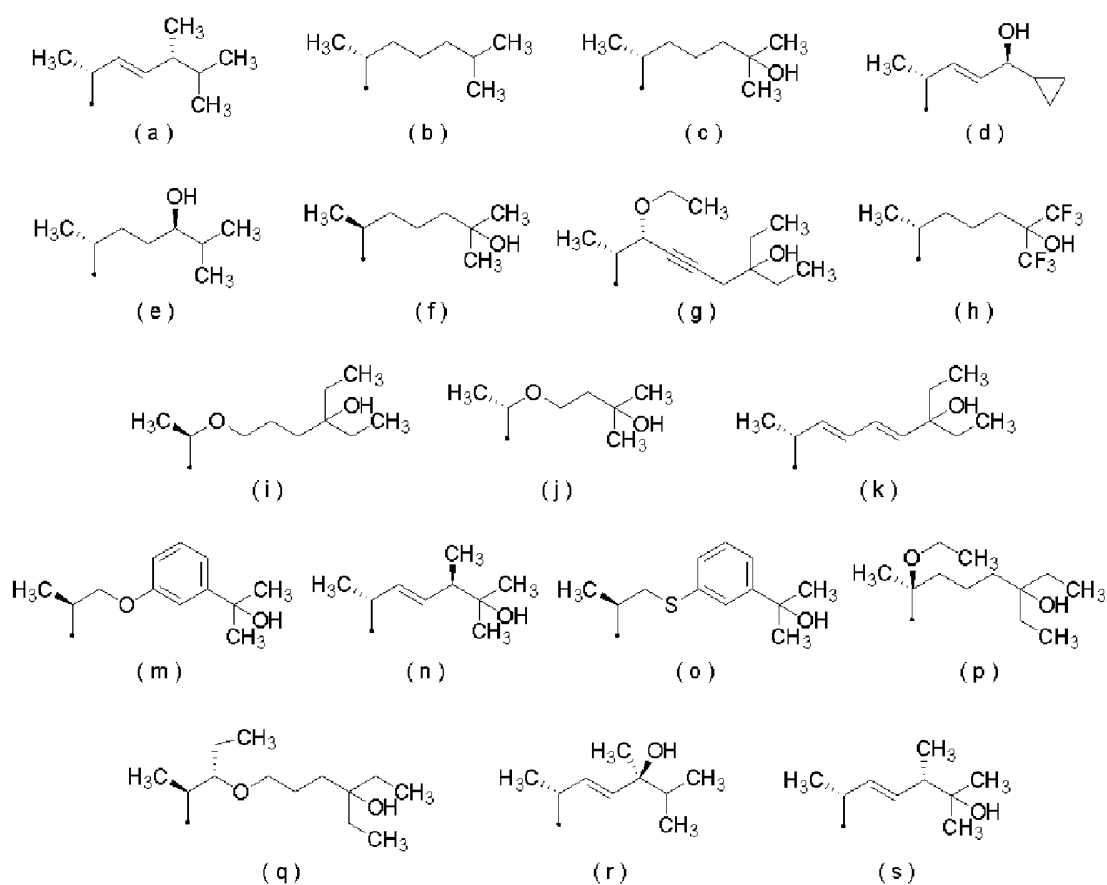
[0058] [化26]



(A)

[0059] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0060] [化27]

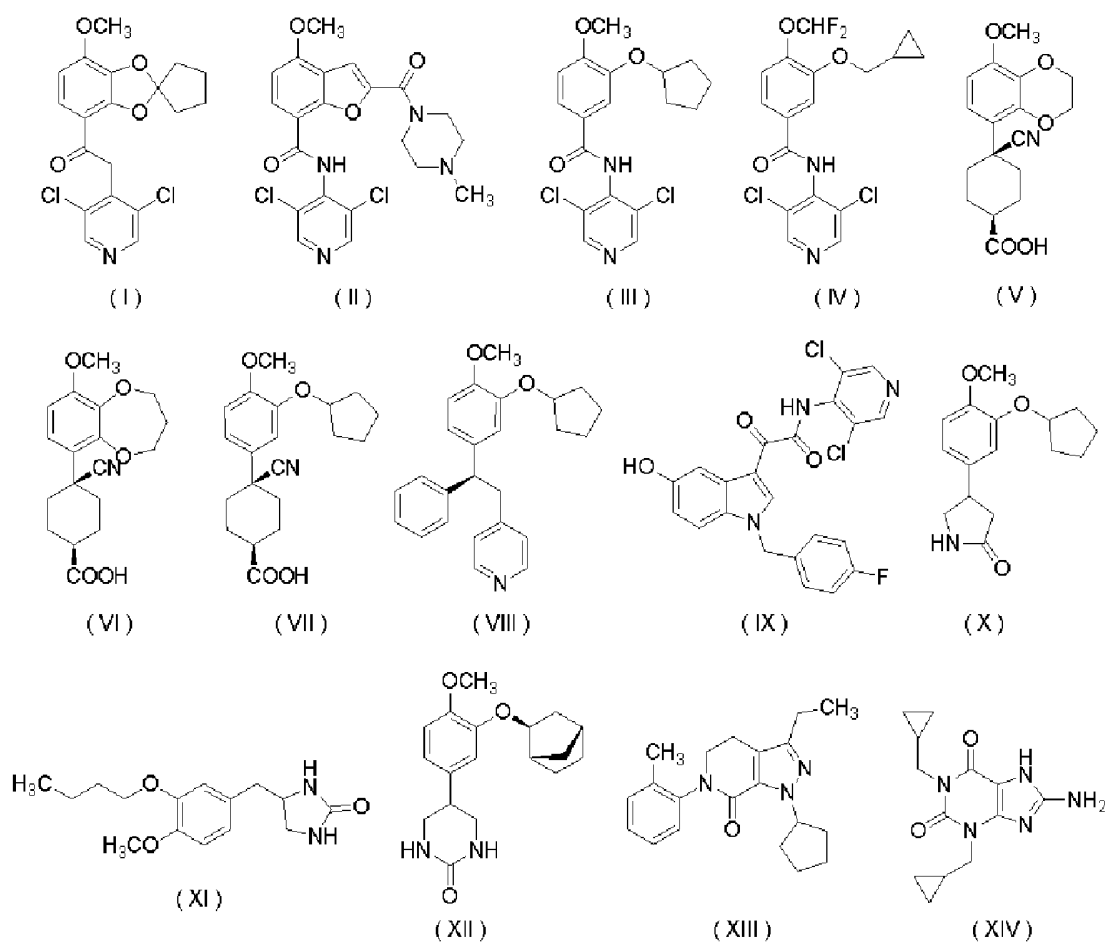


[0061] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(34) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

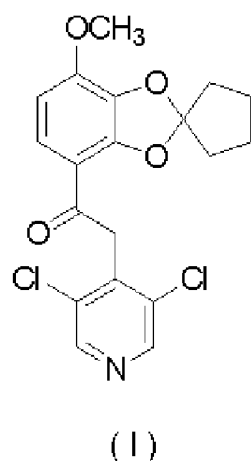
(35) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(34)記載の医薬組成物。

[0062] [化28]



[0063] (36) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

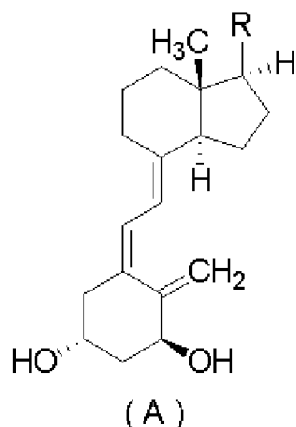
[0064] [化29]



[0065] で表される化合物である(34)記載の医薬組成物。

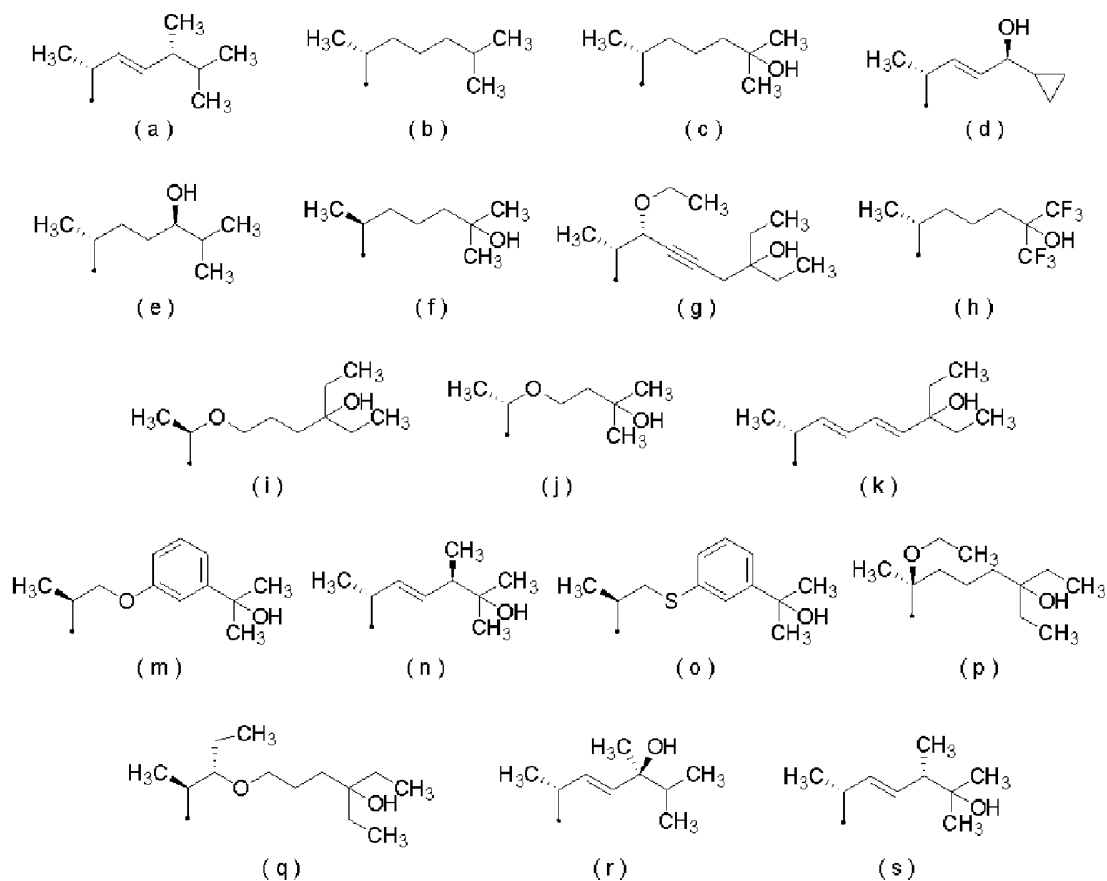
(37) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(34)～(36)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0066] [化30]



[0067] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0068] [化31]



[0069] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(38) (1)～(4)のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。

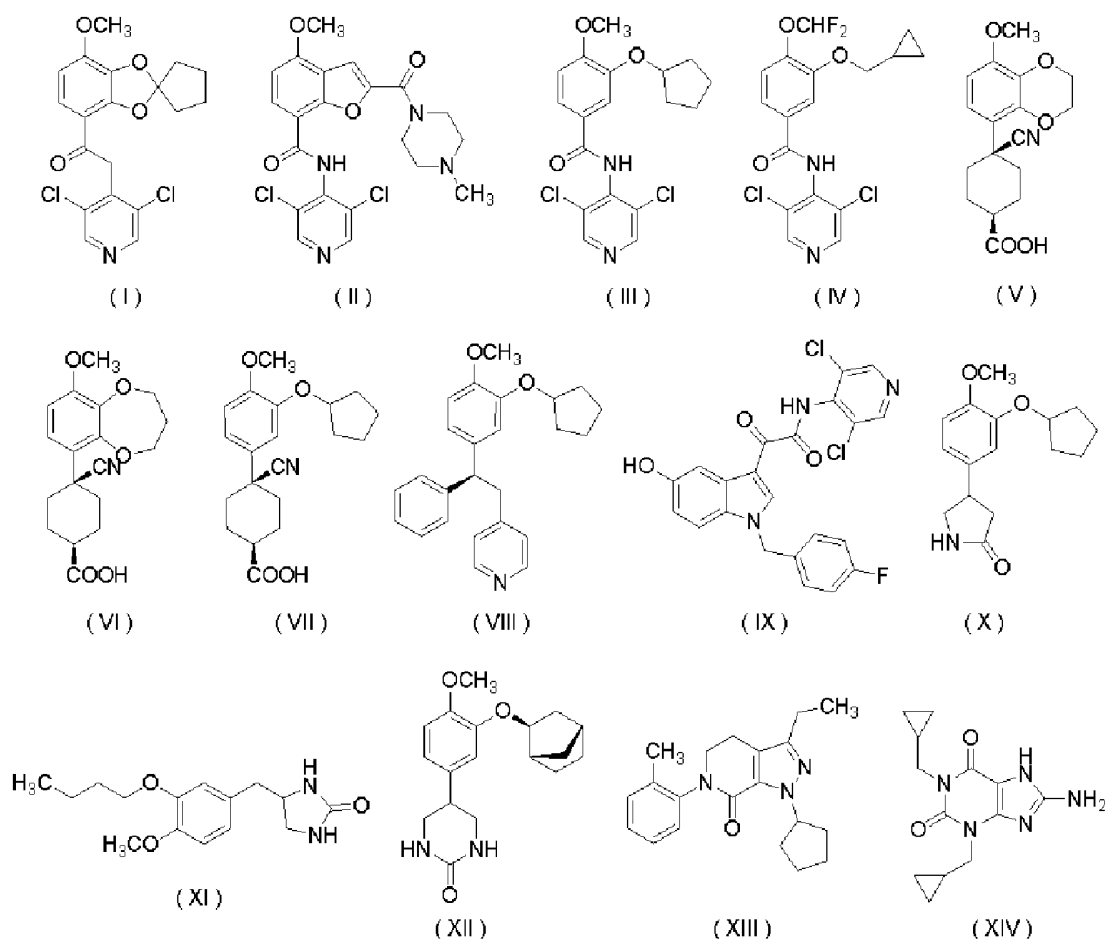
(39) 医薬組成物が外用剤の形態である(38)記載の方法。

(40) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(38)または(39)記載の方法。

(41) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩の有効量および(b) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量をそれぞれ同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。

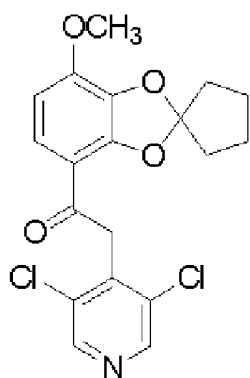
(42) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(41)記載の方法。

[0070] [化32]



[0071] (43) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[0072] [化33]

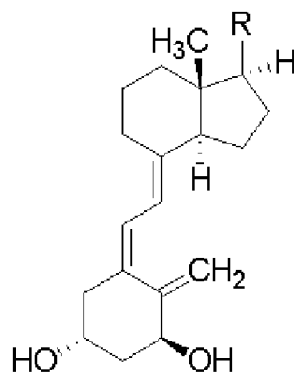


(1)

[0073] で表される化合物である(41)記載の方法。

(44) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(41)～(43)のいずれかに記載の方法。

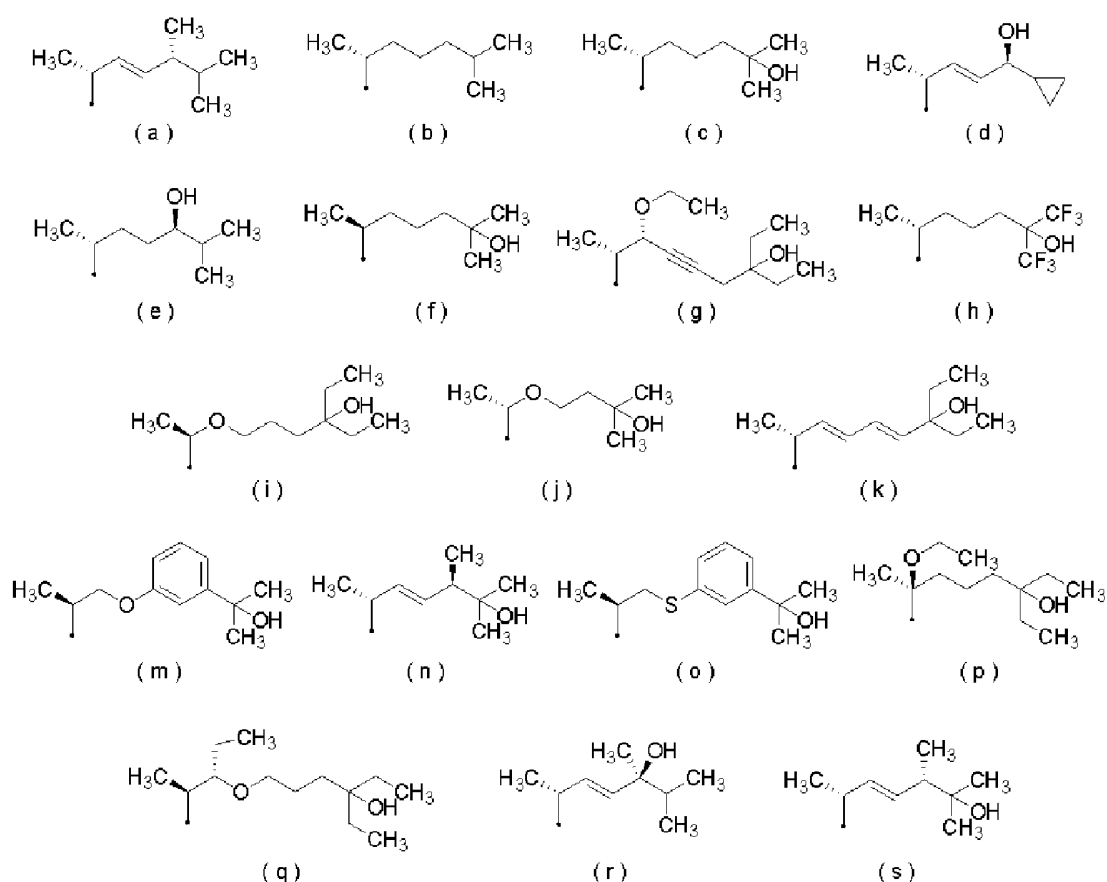
[0074] [化34]



(A)

[0075] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0076] [化35]



[0077] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(45) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩および(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を外用剤として投与することを特徴とする(41)～(44)のいずれかに記載の方法。

(46) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(41)～(45)のいずれかに記載の方法。

(47) 乾癬の治療および／または予防剤の製造のための(1)～(4)のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

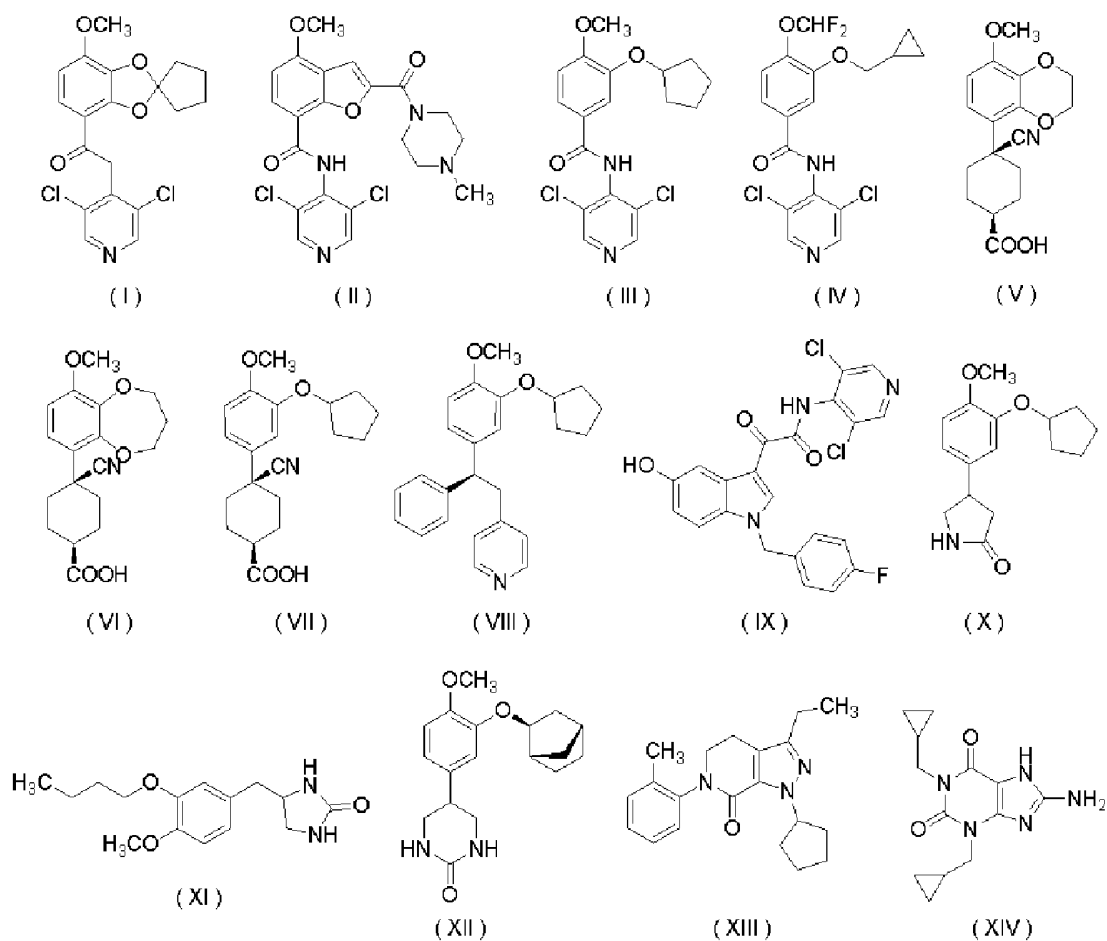
(48) 医薬組成物が外用剤の形態である(47)記載の使用。

(49) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(47)または(48)記載の使用。

(50) 乾癬の治療および／または予防剤の製造のための(a) PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩および(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

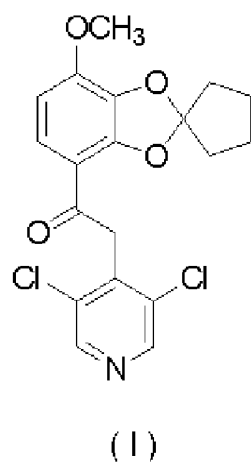
(51) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(50)記載の使用。

[0078] [化36]



[0079] (52) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

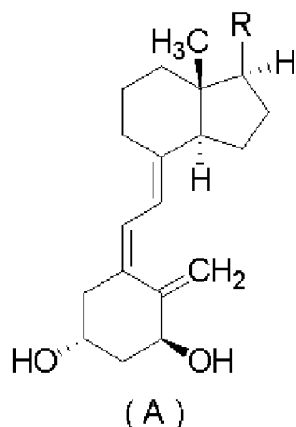
[0080] [化37]



[0081] で表される化合物である(50)記載の使用。

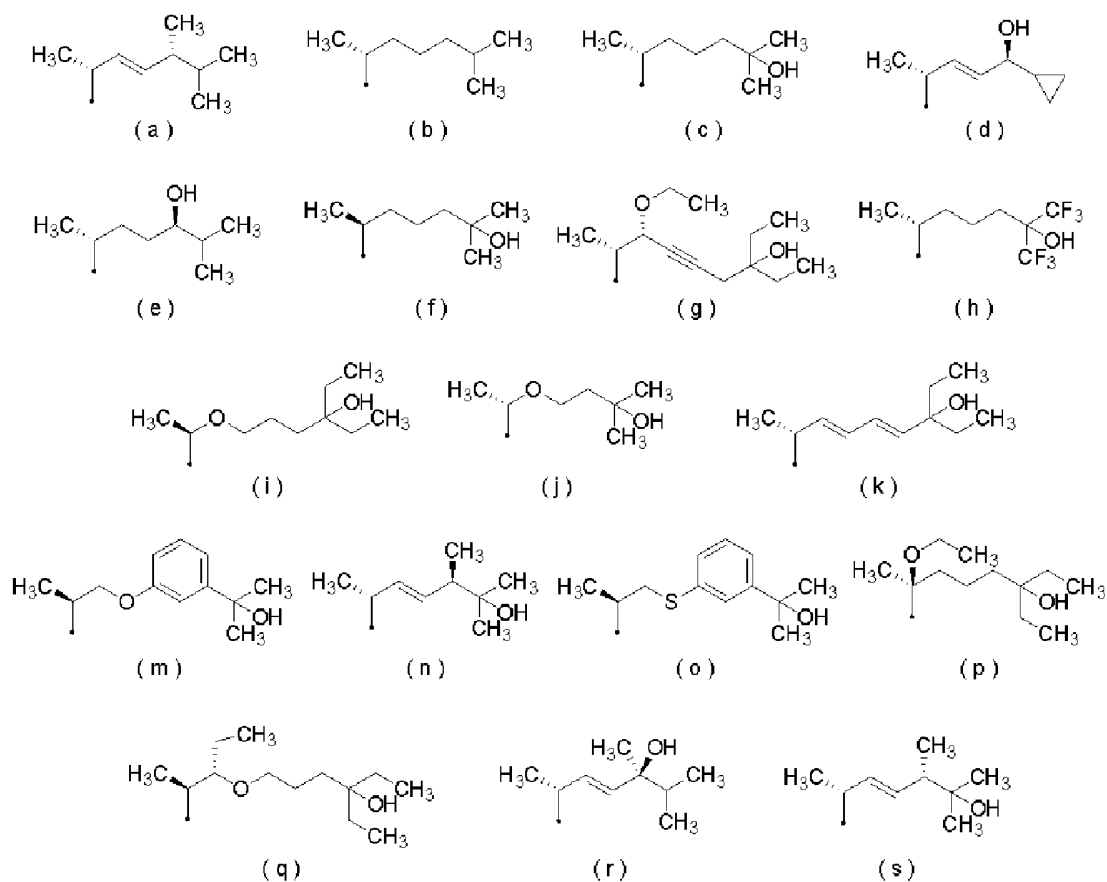
(53) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(50)～(52)のいずれかに記載の使用。

[0082] [化38]



[0083] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0084] [化39]



[0085] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

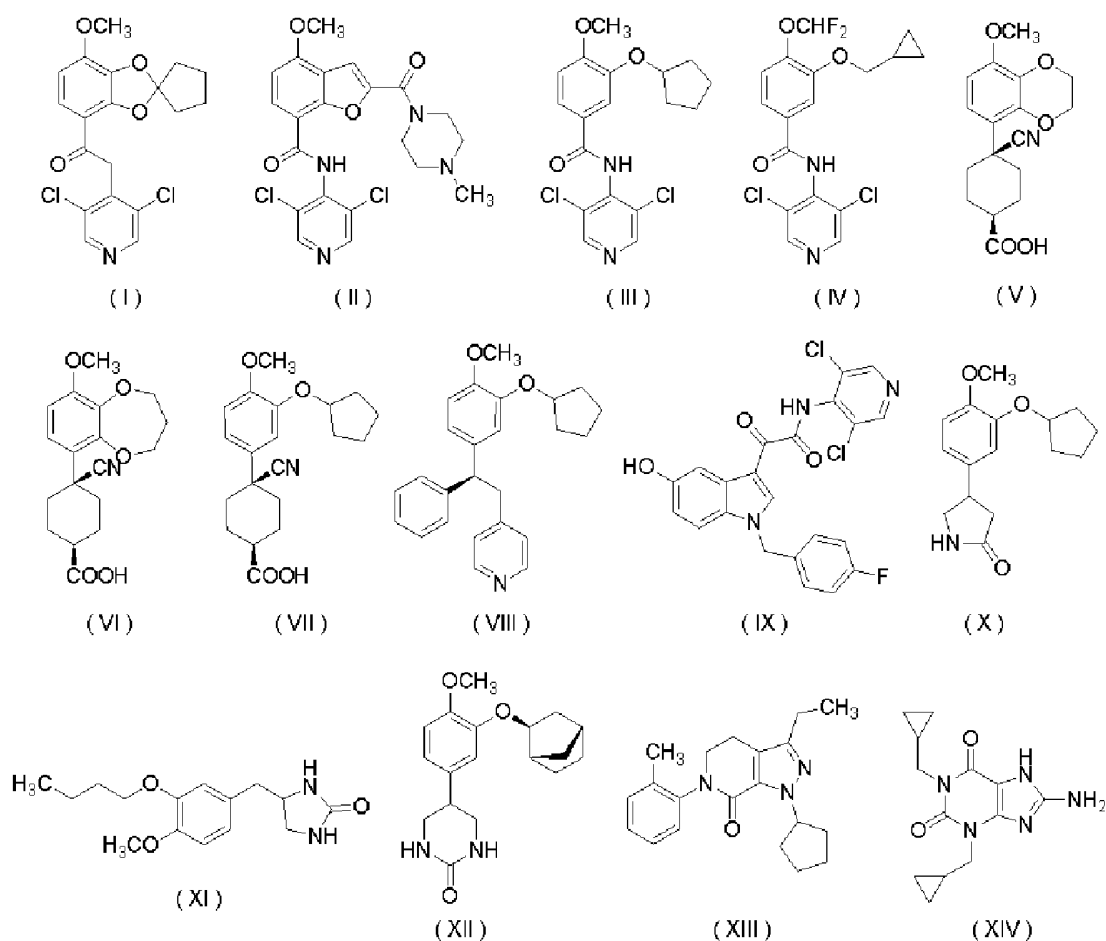
(54) 乾癬の治療および／または予防剤が外用剤である(50)～(53)のいずれかに記載の使用。

(55) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(50)～(54)のいずれかに記載の使用。

(56) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩のそれぞれの有効量を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための乾癬の治療および／または予防剤の製造のための(a)および(b)の使用。

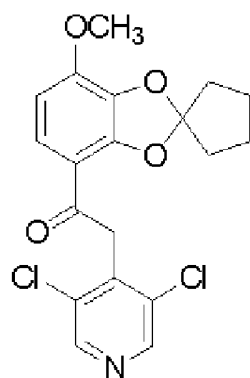
(57) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(56)記載の使用。

[0086] [化40]



[0087] (58) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[0088] [化41]

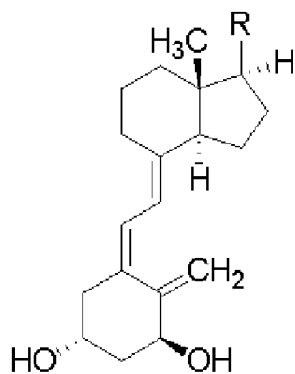


(1)

[0089] で表される化合物である(56)記載の使用。

(59) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(56)～(58)のいずれかに記載の使用。

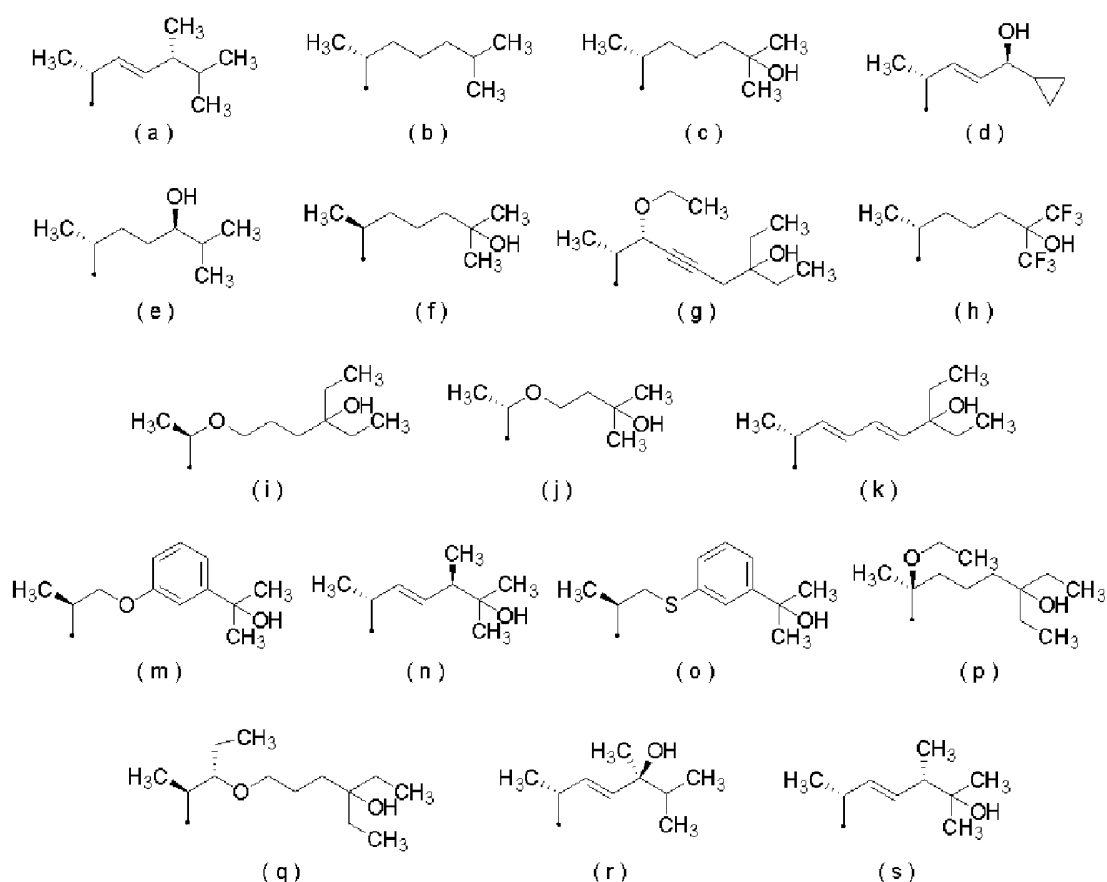
[0090] [化42]



(A)

[0091] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0092] [化43]



[0093] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

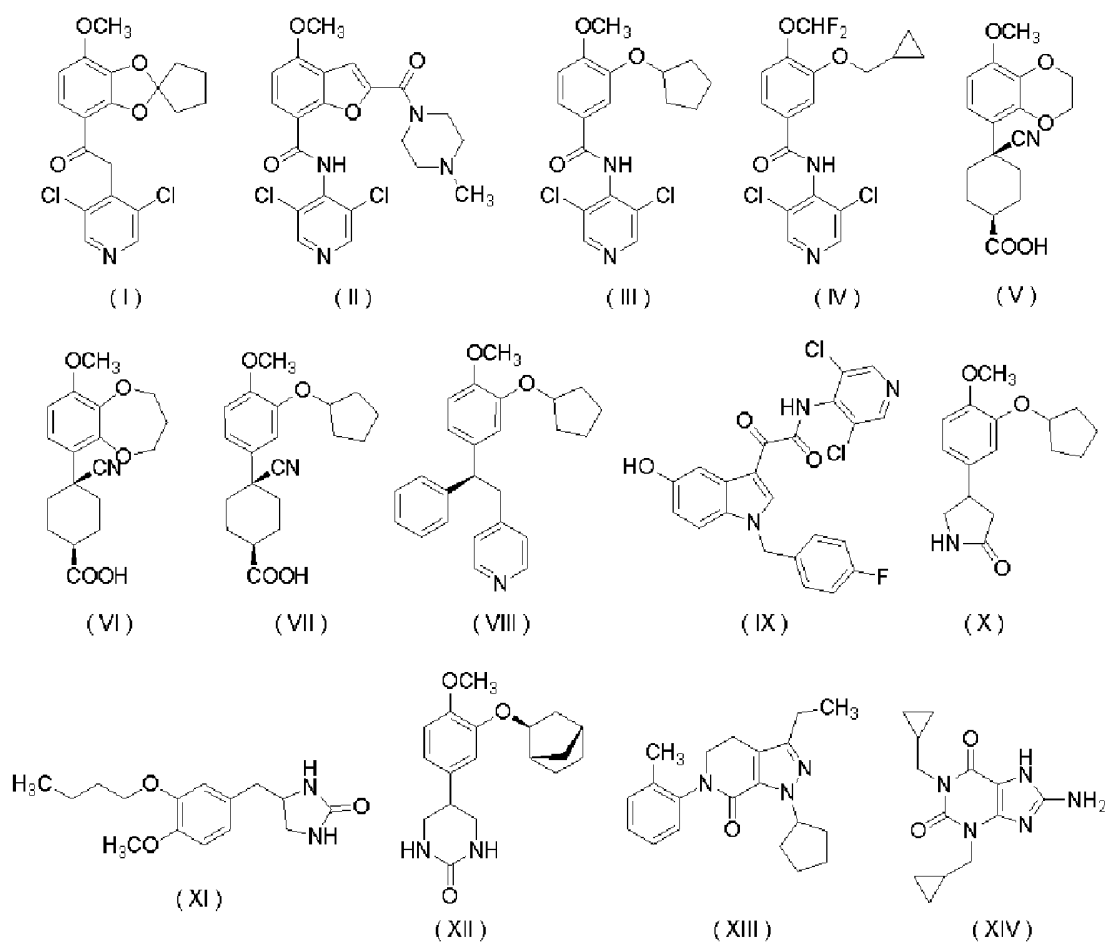
(60) 乾癬の治療および／または予防剤が外用剤である(56)～(59)のいずれかに記載の使用。

(61) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(56)～(60)のいずれかに記載の使用。

(62) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩の有効量と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を(a)を含有する第1成分と(b)を含有する第2成分を有するキットとして投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。

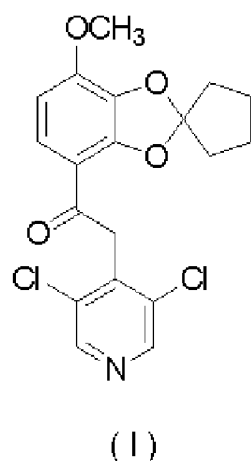
(63) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(62)記載の方法。

[0094] [化44]



[0095] (64) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

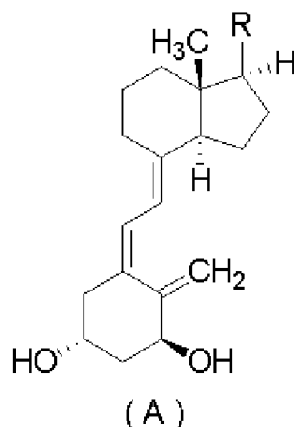
[0096] [化45]



[0097] で表される化合物である(62)記載の方法。

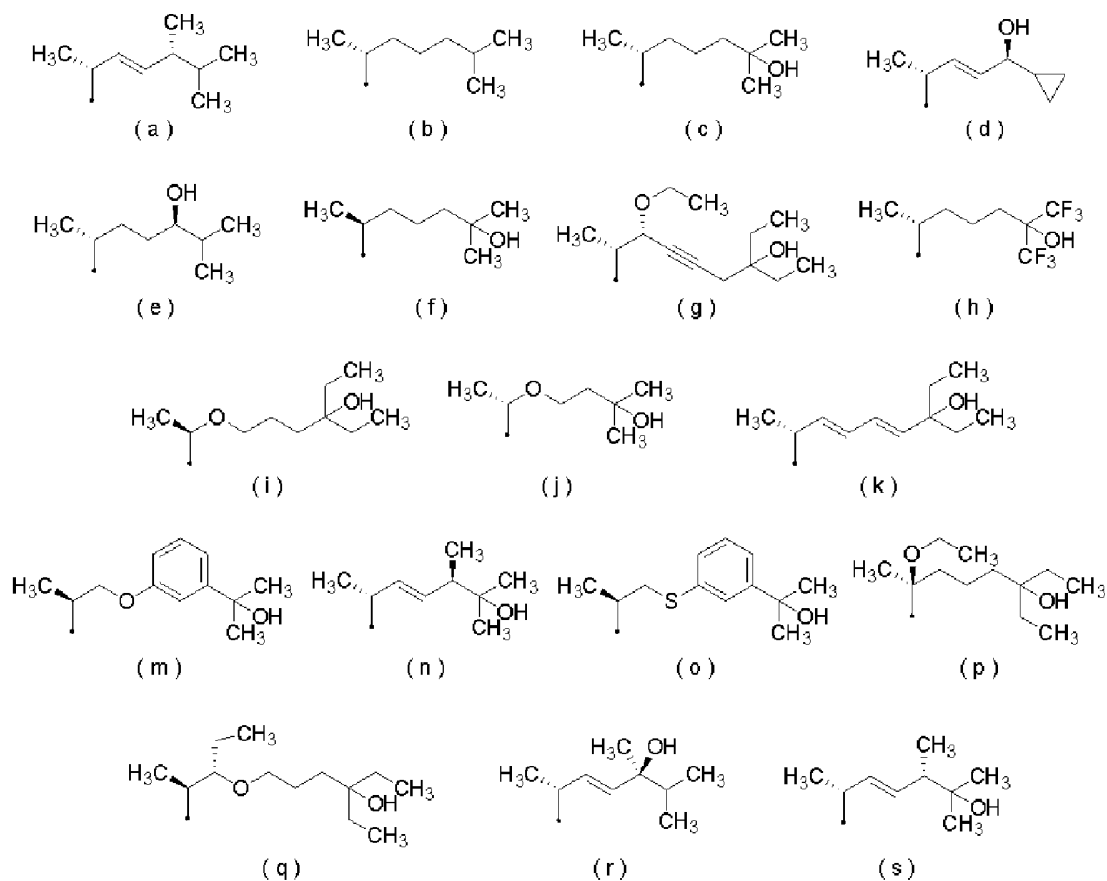
(65) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(62)～(64)のいずれかに記載の方法。

[0098] [化46]



[0099] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0100] [化47]



[0101] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

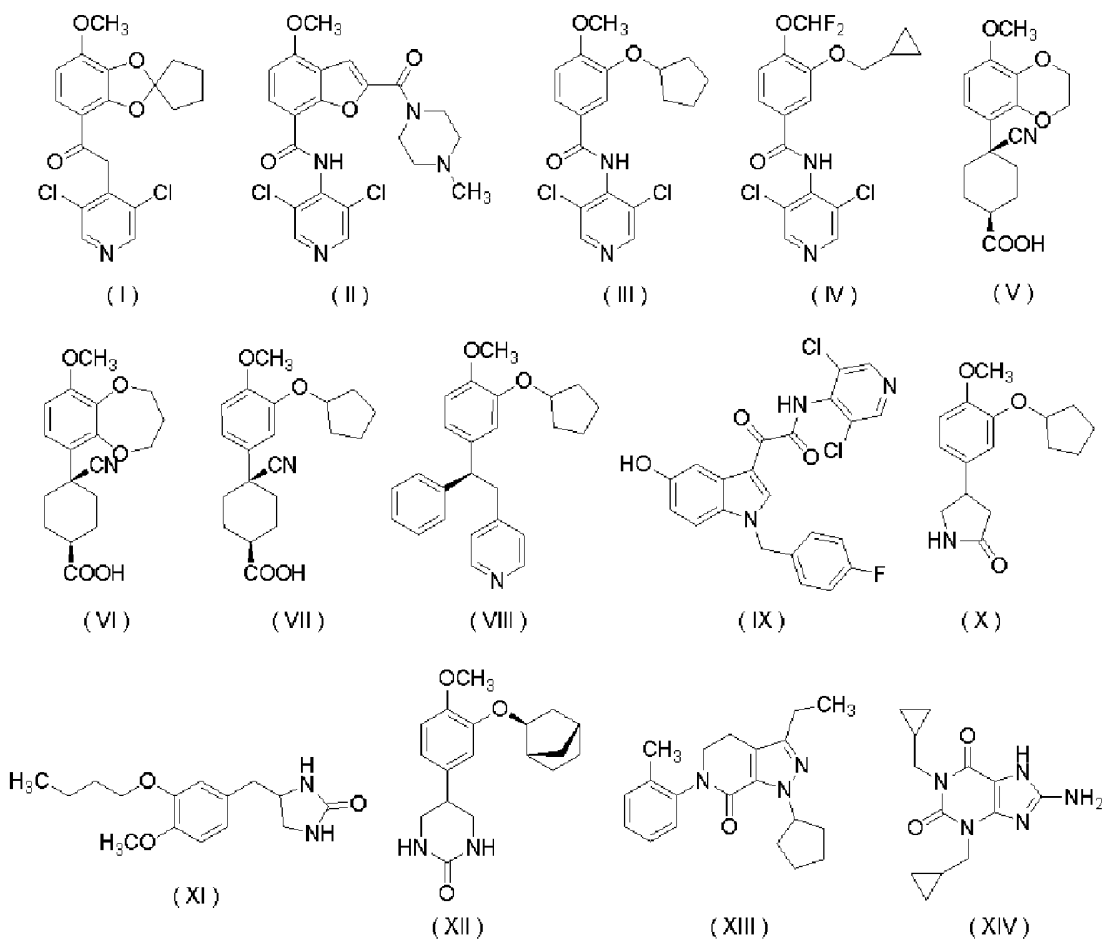
(66) キットが外用剤のキットである(62)～(65)のいずれかに記載の方法。

(67) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(62)～(66)のいずれかに記載の方法。

(68) (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とする乾癬の治療および／または予防用キットの製造のための(a)および(b)の使用。

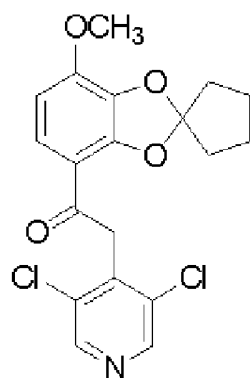
(69) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である(68)記載の使用。

[0102] [化48]



[0103] (70) PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[0104] [化49]

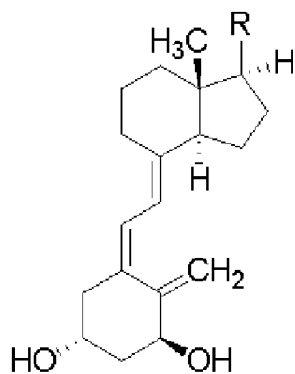


(I)

[0105] で表される化合物である(68)記載の使用。

(71) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である(68)～(70)のいずれかに記載の使用。

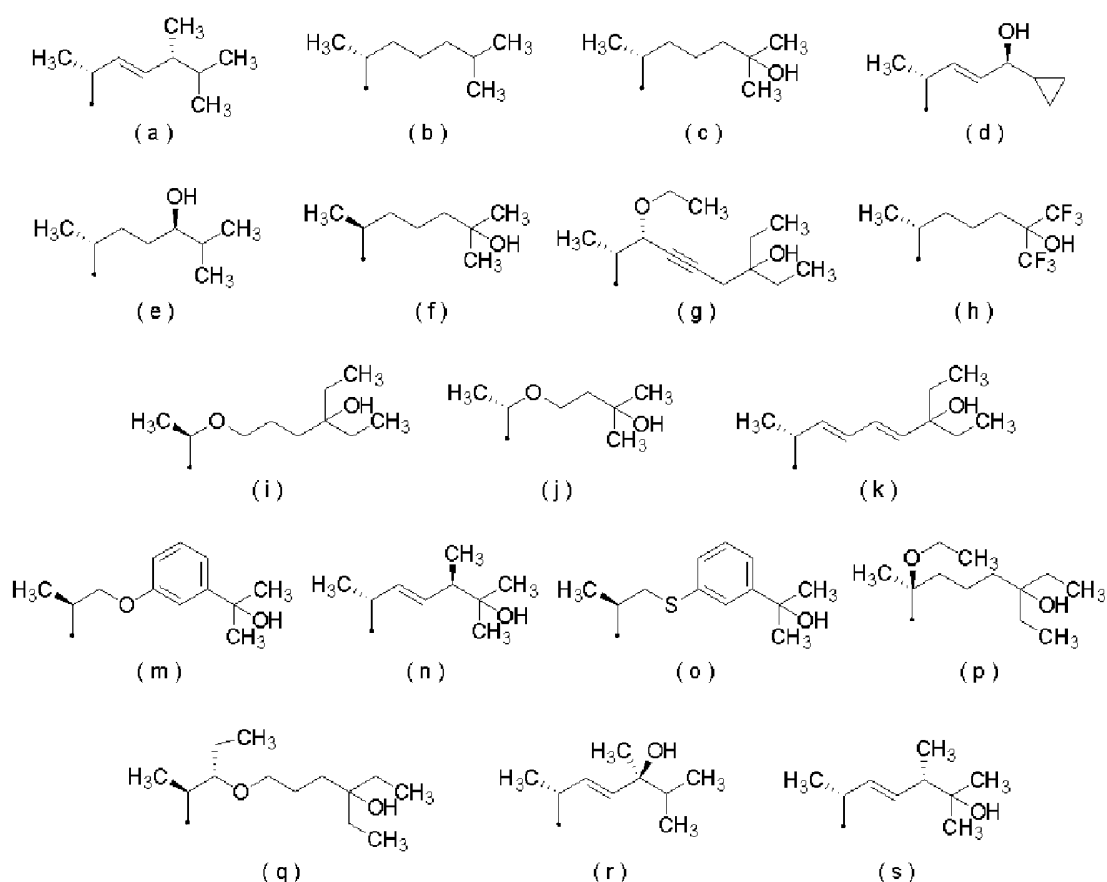
[0106] [化50]



(A)

[0107] (式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[0108] [化51]



[0109] で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

(72) キットが外用剤のキットである(68)～(71)のいずれかに記載の使用。

(73) 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である(68)～(72)のいずれかに記載の使用。

### 発明の効果

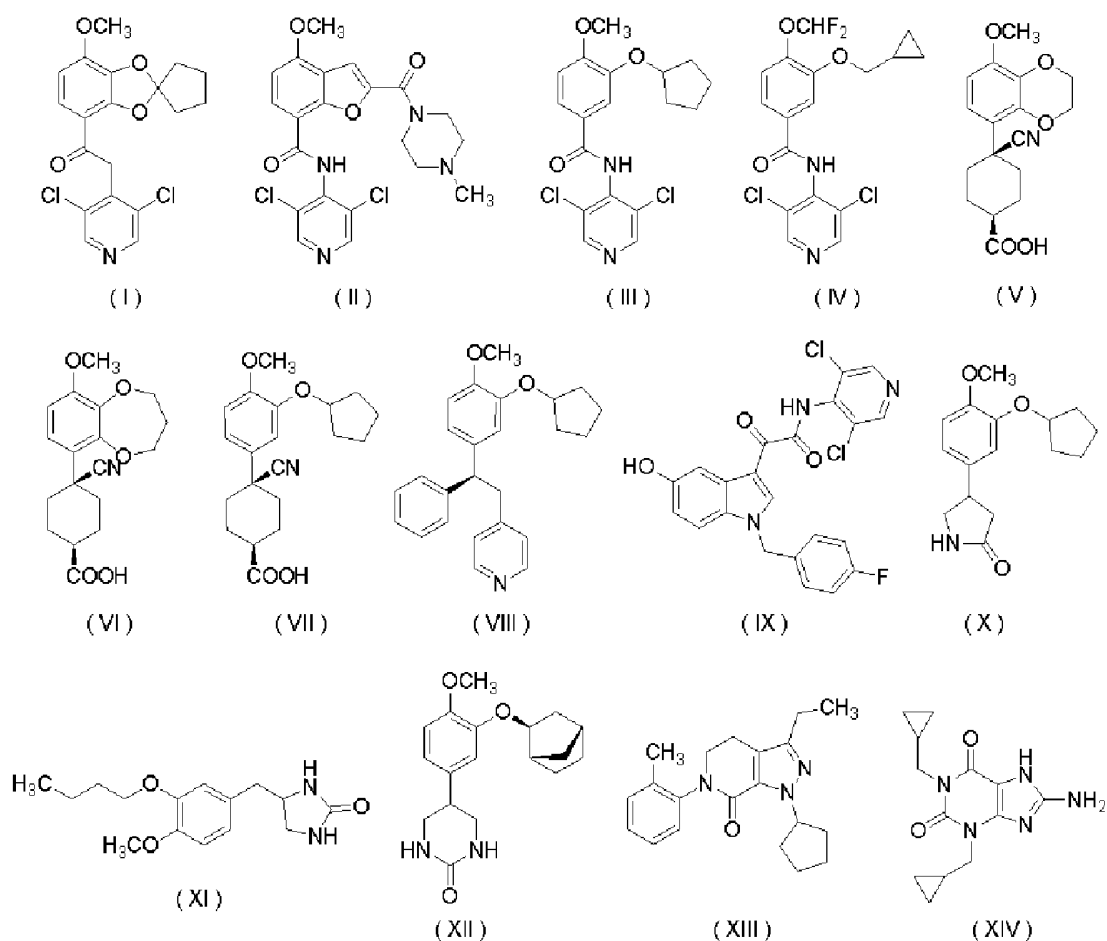
[0110] 本発明により、(a)PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物などを提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0111] 本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤としては、PDE-IV阻害作用のある化合物であれば特に限定されないが、好ましくはPDE-IVに選択的な阻害作用を有する化合物、より好ましくは該阻害作用の $IC_{50}$ 値が $1 \mu\text{mol/L}$ 以下である化合物があげられ、さらに好ましくは該阻害作用の $IC_{50}$ 値が $0.1 \mu\text{mol/L}$ 以下で

ある化合物があげられる。また、経口または非経口投与した場合に、嘔吐などの副作用を有しない化合物が好ましく、さらに、外用剤の用途に適した物性を有する化合物が好ましい。より具体的には、下記式(I)～(XIV)で表される7-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキサール-2, 1'-シクロペンタン](下記式(I))、4-[(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)カルバモイル]-7-メトキシ-2-(4-メチルピペラジーン-1-イルカルボニル)ベンゾフラン(下記式(II))、ピクラミラスト(piclamilast; 下記式(III))、ロフルミラスト(roflumilast; 下記式(IV))、シス-4-シアノ-4-(8-メトキシ-1, 4-ベンゾジオキサーン-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸(下記式(V))、シス-4-シアノ-4-(3, 4-ジヒドロ-9-メトキシ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-イル)シクロヘキサンカルボン酸(下記式(VI))、アリフロ(ariflo; 下記式(VII))、CDP840(下記式(VIII))、AWD12-281(下記式(IX))、ロリプラム(rolipram; 下記式(X))、Ro20-1724(下記式(XI))、アチゾラム(atizoram(下記式(XII))、CP220629(下記式(XIII))、シパンフィリン(cipamfylline(下記式(XIV))、GK-07294、アトピック(atopik)、IPL-4088などがあげられ、中でも7-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキサール-2, 1'-シクロペンタン](下記式(I))が好ましい。

[0112] [化52]



[0113] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

[0114] 本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤の薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などの塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリ

ン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

[0115] 本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤は、それぞれ従来より既知の方法に従って製造することができる。例えば、化合物(I)は、WO96/36624などに記載の方法により製造することができる。化合物(II)は、WO96/36624、WO99/16768などに記載の方法により製造することができる。化合物(III)は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem. ), 1994年、第37巻、p. 1696などに記載の方法により製造することができる。化合物(IV)は、WO95/01338などに記載の方法により製造することができる。化合物(V)および(VI)は、WO98/22455、WO00/14085などに記載の方法により製造することができる。化合物(VII)は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem. ), 1998年、第41巻、p. 821などに記載の方法により製造することができる。化合物(VIII)は、WO94/14742、WO95/17386などに記載の方法により製造することができる。化合物(IX)は、WO99/55696などに記載の方法により製造することができる。化合物(X)は、WO92/19594などに記載の方法により製造することができる。化合物(XI)は、US 3636039などに記載の方法により製造することができる。化合物(XII)は、WO87/05676などに記載の方法により製造することができる。化合物(XIII)は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem. ), 1998年、第41巻、p. 2268などに記載の方法により製造することができる。化合物(XIV)は、EP389282などに記載の方法により製造することができる。

[0116] 本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤には、互変異性体、光学異性体などの立体異性体などが存在し得るものもあるが、本発明の医薬組成物、乾癬の治療および／または予防剤、キット、乾癬の治療および／または予防用キットならびに乾癬の治療および／または予防方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができ、本発明のPDE-IV阻害剤には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が包含される。

[0117] 本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤の塩を取得したいとき、それ

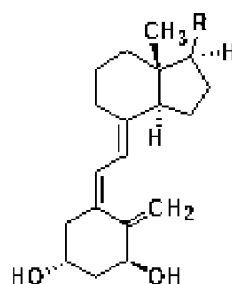
ぞれの化合物が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、それぞれの化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、本発明に使用されるおよび本発明のPDE-IV阻害剤およびその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の医薬組成物、乾癬の治療および／または予防剤、キット、乾癬の治療および／または予防用キットならびに乾癬の治療および／または予防方法に使用することができ、本発明のPDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩に包含される。

[0118] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体としては、例えば第1表に示すビタミンD2 (Vitamin D2; 化合物(B))、ビタミンD3 (Vitamin D3; 化合物(C))、カルシトリオール (Calcitriol; 化合物(D))、カルシポトリオール (Calcipotriol; 化合物(E))、タカルシトール (Tacalcitol; 化合物(F))、MC01288 (化合物(G))、CB1093 (化合物(H))、ファレカルシトリオール (Falecalcitriol; 化合物(I))、レキサカルシトリオール (Lexacalcitriol; 化合物(J))、マキサカルシトリオール (Maxacalcitriol; 化合物(K))、セオカルシトリオール (Seocalcitriol; 化合物(L))、EB-1213 (化合物(M))、EL-715 (化合物(N))、GS-1500 (化合物(O))、KH-1230 (化合物(P))、KH-1266 (化合物(Q))、LR-103 (化合物(R))、パリカルシトリオール (Paricalcitol; 化合物(S))などがあげられる。

[0119] [表1]

第1表



| 化合物番号 | R | 化合物番号 | R |
|-------|---|-------|---|
| B     |   | C     |   |
| D     |   | E     |   |
| F     |   | G     |   |
| H     |   | I     |   |
| J     |   | K     |   |
| L     |   | M     |   |
| N     |   | O     |   |
| P     |   | Q     |   |
| R     |   | S     |   |

[0120] これらのビタミンDもしくはビタミンD誘導体は、薬理学的に許容される塩(該薬理学

的に許容される塩としては、前記PDE－IV阻害剤の薬理学的に許容される塩として例示した塩などがあげられる)またはそれらの水和物として存在することもあるが、本発明の医薬組成物、乾癬の治療および／または予防剤、キット、乾癬の治療および／または予防用キットならびに乾癬の治療および／または予防方法には、これらも使用することができる。また、これらビタミンDもしくはビタミンD誘導体には、1つまたはそれ以上の不斉炭素などが存在し、2つ以上の立体異性体が存在するものもあるが、本発明の医薬組成物、乾癬の治療および／または予防剤、キット、乾癬の治療および／または予防用キットならびに乾癬の治療および／または予防方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

[0121] また、上記で例示したビタミンDもしくはビタミンD誘導体は、市販品として、または従来既知の方法に従って製造して得ることができる。

本発明のPDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物、ならびに乾癬の治療および／または予防剤は、例えば乾癬の治療および／または予防に使用することができ、より具体的には尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、乾癬性関節炎などの疾患の治療および／または予防に使用することができる。

[0122] 本発明の医薬組成物、または本発明の乾癬の治療および／または予防剤で 사용되는PDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤(合剤)としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤、外用剤などの形態として用いることが好ましく、中でも外用剤が好ましい。

[0123] PDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩との用量比(重量／重量)は、使用するP

DE-IV阻害剤とビタミンDもしくはビタミンD誘導体との組み合わせ、PDE-IV阻害剤とビタミンDもしくはビタミンD誘導体のそれぞれの効力などに応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1/50 (PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩/ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩) ~50000/1、好ましくは1/30~10000/1、より好ましくは1/20~5000/1、さらに好ましくは1/10~1000/1の間の比である。

[0124] 複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば(a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と、(b) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分とを、それぞれ別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

[0125] 該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出などがみられない容器であれば材質、形状などは特に限定されない2つ以上の容器(例えばバイアル、バッグなど)と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路(例えばチューブなど)または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤、外用剤などのキットがあげられる。

[0126] また、本発明の乾癬の治療および/または予防方法は、上記の医薬組成物または乾癬の治療および/または予防剤で使用されるPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用または投与方法と同様にして実施できる。即ち、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせで投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせで投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

- [0127] 次に、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を同時投与することによる乾癬の治療効果について試験例により具体的に説明する。

試験例1:ヒトケラチノサイト株化細胞の増殖阻害

ヒトケラチノサイト株化細胞NCTC2544[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem. ), 276巻, p. 31657(2001年)]を10容量%(vol%)ウシ胎仔血清添加NCTC135培地(培養液;大日本製薬より購入)中に懸濁し、1,000個ずつ96ウェルの培養プレートの各ウェルに播種する。24時間培養後、各ウェルの培養液を除去し、各試験化合物(PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩)が添加された10容量%(vol%)ウシ胎仔血清添加RPMI-1640培地(シグマアルドリッチ社より購入)をそれぞれ200 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加する。72時間培養後、1ウェルあたり20 $\mu$ LのWST-1試薬[Cell Proliferation Reagent WST-1(4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-1,3-ベンゼンジスルホン酸2ナトリウム塩);Roche Diagnostics GmbH社製]を添加する。さらに2時間培養し、培養液の450nm(リファレンス波長620nm)における吸光度を測定する。細胞増殖の阻害活性は以下の計算式(1)により求める。

- [0128] [数1]

$$\text{増殖阻害率 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{薬物存在下での吸光度}}{\text{薬物非存在下での吸光度}} \right) \times 100 \quad (1)$$

- [0129] 本試験により、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を同時投与することによるケラチノサイトの増殖抑制効果を確認できる。即ち、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を同時投与することによる乾癬の治療および／または予防効果が確認できる。

試験例2 ホルボールエステル誘発耳介浮腫モデルに対する効果

ホルボールエステル(TPA)誘発耳介浮腫はアラキドン酸代謝が関与すると言われ

る耳介浮腫モデルである[エイジェンツ・アクションズ(Agents Actions)、17巻、p. 197(1985年)]。また好中球の浸潤と表皮の増殖がみられることから乾癬などの皮膚炎病態モデルの一つとも考えられている[エイジェンツ・アクションズ(Agents Actions)、25巻、p. 344(1988年)]。

[0130] PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩をそれぞれ0.001mg/mL含有する溶液(試験化合物製剤)を調製する。該試験化合物製剤10mg/mLを、ホルボールエステルを塗布する30時間前、塗布して24時間後および48時間後にそれぞれ塗布投与する(試験化合物投与群)。ホルボールエステルを塗布後、耳介の厚さを測定し、ホルボールエステル塗布前の耳介の厚さを引いた値を耳介浮腫とする。ホルボールエステルを塗布しない群、試験化合物製剤を塗布しない群で耳介浮腫を測定する。各群の耳介浮腫を比較することにより、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を同時投与することによる耳介浮腫抑制効果を確認できる。

[0131] 即ち本試験により、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩およびビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を同時投与することによる乾癬の治療および／または予防効果が確認できる。

#### 試験例3 ホルボールエステル誘発耳介浮腫モデルに対する効果2

上記試験例2と同様にして以下の実験を行った。

[0132] BALB/cマウス(雄性、日本チャールス・リバー社供給)を6週齢で購入し実験に用いた。1週間の検疫・馴化の後、体重増加が順調、かつ外見上に異常が認められない個体を用いた。動物は室温19~25℃、湿度30~70%、一日12時間照明(午前7時~午後7時)の飼育室にて、プラスチックゲージに6匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

[0133] TPA(シグマ・アルドリッチ社製)をアセトン(和光純薬工業社製)に溶解して調製した0.001重量/容量(w/v)%TPA-アセトン溶液10 $\mu$ Lを耳介の内側に塗布することで反応を惹起した。化合物(I)およびカルシトリオール(シグマ・アルドリッチ社製)をそれぞれ30mg/mLおよび0.0001mg/mLの濃度になるようアセトンに溶

解して化合物(I)溶液およびカルシトリオール溶液を調製した。化合物(I)溶液は反応惹起30分前に耳介の内側へ10 $\mu$ L塗布投与した(化合物(I)投与群)。カルシトリオール溶液は同様に反応惹起30分前に耳介の内側へ10 $\mu$ L塗布投与した(カルシトリオール投与群)。さらに、化合物(I)が30mg/mLおよびカルシトリオールが0.0001mg/mLの濃度になるようアセトンにそれぞれの薬物を溶解した溶液10 $\mu$ Lを同様に耳介の内側へ塗布投与した(併用投与群)。また、0.001w/v%TPA-アセトン溶液塗布により反応惹起を行い、反応惹起30分前にアセトン塗布投与する群を陽性対照群、TPAによる反応を惹起しない群を陰性対照群とした。TPAによる反応を惹起する直前と惹起9時間後に、ダイヤルシクネスゲージ(尾崎製作所社製)を用いて耳介の厚さを測定し、その差を耳介浮腫とした。薬物投与による耳介浮腫の抑制率(%)は以下の計算式(2)により求めた。

[0134] [数2]

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{陽性対照群の値} - \text{試験化合物投与群の値}}{\text{陽性対照群の値} - \text{陰性対照群の値}} \times 100 \quad (2)$$

[0135] (試験化合物投与群とは、化合物(I)投与群、カルシトリオール投与群および併用投与群を意味する)

その結果を第2表に示す。

[0136] [表2]

| 第2表                                                     |              |       |                         |
|---------------------------------------------------------|--------------|-------|-------------------------|
| 投与群                                                     | 用量 (μg/site) |       | 抑制率                     |
| 化合物 (I) 投与群                                             | 300          |       | 40% <sup>**</sup>       |
| カルシトリオール投与群                                             | 0.001        |       | 28% <sup>**</sup>       |
| 併用 投与群                                                  | 化合物 (I)      | 300   | 72% <sup>##, +++)</sup> |
|                                                         | カルシトリオール     | 0.001 |                         |
| <sup>**</sup> : P<0.01 (陽性対照群対比、Student's t 検定)         |              |       |                         |
| <sup>##</sup> : P<0.01 (化合物 (I) 投与群対比、Student's t 検定)   |              |       |                         |
| <sup>+++</sup> : P<0.001 (カルシトリオール投与群対比、Student's t 検定) |              |       |                         |

[0137] 化合物(I)投与群およびカルシトリオール投与群では、耳介浮腫の増加に対し有意な抑制作用が認められ、抑制率はそれぞれ40%(P<0.01)および28%(P<0.01)であった。また、化合物(I)とカルシトリオールを同時に投与した群(併用投与群)では、72%の抑制率を示し、化合物(I)投与群およびカルシトリオール投与群に比

べそれぞれ有意に抑制した。

[0138] 上記の実験は、乾癬などの皮膚炎病態モデルの一つとも考えられている。上記の実験結果により、化合物(I)とカルシトリオールを同時に投与することにより、乾癬に対し、それぞれを単独で投与するより優位な治療効果が確認された。すなわち、化合物(I)とビタミンDまたはその誘導体、あるいはPDE-IV阻害剤とビタミンDまたはその誘導体を同時に投与することにより、それぞれの薬剤を単独で投与するより優位な乾癬に対する治療効果が得られることが示唆された。

[0139] 上述したように、本発明の乾癬の治療および／または予防剤は、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物または乾癬の治療および／または予防剤は、錠剤などの経口的投与または注射剤、外用剤などの非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

[0140] これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤などを適宜用いて常法により調製することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤、安息香酸などの防腐剤などを常法に従って用いればよい。

[0141] 注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、大豆油などの植物油、各種の溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤などを常法により用いればよい。

また、外用剤に適当な剤型としては、特に限定されるものではなく、基剤に有効成分を溶解または混合分散しクリーム状、ペースト状、ゼリー状、ゲル状、乳液状、液状などの形状になされたもの（軟膏剤、リニメント剤、ローション剤など）、基剤に有効成分および経皮吸収促進剤を溶解または混合分散させたものを、例えばポリエチレン、

ポリエステル、ポリエチレンテレフタレートなどの支持体上に展延したもの（パップ剤、テープ剤など）などがあげられる。上記基剤としては、薬理学的に許容しうるものであればいずれでもよく、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤などの基剤として従来公知のものを用いることができ、例えばアルギン酸ナトリウム；ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサントガム、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メキシエチレンー無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどのポリマー；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリンなどの油脂類；白色ワセリン、黄色ワセリンなどのワセリン類；パラフィン；ハイドロカーボングル軟膏（例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社製）；ステアリン酸などの高級脂肪酸；セチルアルコール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール；ポリエチレングリコール；水などがあげられる。上記経皮吸収促進剤としては、薬理学的に許容しうるものであればいずれでもよく、例えばメタノール、エタノール、ジエチレングリコール、プロピレングリコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシド、ドデシルピロリドンなどの極性溶剤；尿素；ラウリル酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチルなどのエステル類；エイズン；オリーブ油などがあげられる。さらに必要に応じて、カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、酸化チタンなどの無機充填剤；粘度調節剤；老化防止剤；pH調節剤；グリセリン、プロピレングリコールなどの保湿剤などを添加してもよい。

[0142] また、上記外用剤においても、希釈剤、フレーバー類、および経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤、防腐剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

上記の目的で、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数はそれぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常一日当たり、PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を、それぞれ以下の用量で

投与するのが好ましい。

- [0143] 経口的に、例えば錠剤として投与する場合、PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を、成人一人当たり、それぞれ0.01~1000mgと0.01~1000mg、好ましくは0.05~300mgと0.1~300mg、さらに好ましくは0.5~200mgと0.5~200mgを、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。
- [0144] 非経口的に、例えば注射剤などとして投与する場合、PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を、成人一人当たり、それぞれ1 $\mu$ g~100mgと1 $\mu$ g~100mg、好ましくは5 $\mu$ g~30mgと5 $\mu$ g~30mg、さらに好ましくは10 $\mu$ g~20mgと10 $\mu$ g~20mgを、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。
- [0145] また、外用剤(軟膏、クリームなど)の場合、一般に膏体1gあたり、1~800mg、好ましくは3~300mgのPDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩と0.1 $\mu$ g~500mg、好ましくは0.3 $\mu$ g~100mgのビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有させることができ、通常一日一回ないし数回、塗布などにより投与する。
- [0146] また上記の目的で、PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩とビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数はそれぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で1つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。
- [0147] しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下に、本発明の態様を実施例で説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

## 実施例 1

## [0148] 錠剤(化合物(I))

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I) 40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり有効成分20mgを含有する)を得る。

## [0149] [表3]

|                |       |    |
|----------------|-------|----|
| 処方 化合物 (I)     | 20    | mg |
| 乳糖             | 143.4 | mg |
| 馬鈴薯澱粉          | 30    | mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|                | 200   | mg |

## 実施例 2

## [0150] 錠剤(化合物(III))

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(III) 40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり有効成分20mgを含有する)を得る。

## [0151] [表4]

|                |       |    |
|----------------|-------|----|
| 処方 化合物 (III)   | 20    | mg |
| 乳糖             | 143.4 | mg |
| 馬鈴薯澱粉          | 30    | mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|                | 200   | mg |

## 実施例 3

## [0152] 錠剤(化合物(V))

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(V)40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり有効成分20mgを含有する)を得る。

## [0153] [表5]

|                |       |    |
|----------------|-------|----|
| 処方 化合物 (V)     | 20    | mg |
| 乳糖             | 143.4 | mg |
| 馬鈴薯澱粉          | 30    | mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|                | 200   | mg |

## 実施例 4

## [0154] 錠剤(カルシトリオール)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。カルシトリオール40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり有効成分20mgを含有する)を得る。

## [0155] [表6]

|                |       |    |
|----------------|-------|----|
| 処方 カルシトリオール    | 20    | mg |
| 乳糖             | 143.4 | mg |
| 馬鈴薯澱粉          | 30    | mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|                | 200   | mg |

## 実施例 5

## [0156] 錠剤(化合物(I)とカルシトリオール合剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I) 40g、カルシトリオール 40g、乳糖 246.8g および馬鈴薯澱粉 40g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機(菊水社製 RT-15 型)で打錠を行って、錠剤(1 錠あたり化合物(I) 20mg およびカルシトリオール 20mg を含有する)を得る。

## [0157] [表7]

|    |                |       |    |
|----|----------------|-------|----|
| 処方 | 化合物 (I)        | 20    | mg |
|    | カルシトリオール       | 20    | mg |
|    | 乳糖             | 123.4 | mg |
|    | 馬鈴薯澱粉          | 20    | mg |
|    | ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
|    | ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|    |                | 200   | mg |

## 実施例 6

## [0158] 錠剤(化合物(III)とカルシトリオール合剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(III) 40g、カルシトリオール 40g、乳糖 246.8g および馬鈴薯澱粉 40g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機(菊水社製 RT-15 型)で打錠を行って、錠剤(1 錠あたり化合物(III) 20mg およびカルシトリオール 20mg を含有する)を得る。

## [0159] [表8]

|    |                |       |    |
|----|----------------|-------|----|
| 処方 | 化合物 (I I I)    | 20    | mg |
|    | カルシトリオール       | 20    | mg |
|    | 乳糖             | 123.4 | mg |
|    | 馬鈴薯澱粉          | 20    | mg |
|    | ヒドロキシプロピルセルロース | 6     | mg |
|    | ステアリン酸マグネシウム   | 0.6   | mg |
|    |                | 200   | mg |

### 実施例 7

#### [0160] 注射剤(化合物(IV))

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物(IV)1gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2  $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり有効成分2mgを含有する)を得る。

#### [0161] [表9]

|    |           |      |    |
|----|-----------|------|----|
| 処方 | 化合物 (I V) | 2    | mg |
|    | 精製大豆油     | 200  | mg |
|    | 精製卵黄レシチン  | 24   | mg |
|    | 注射用グリセリン  | 50   | mg |
|    | 注射用蒸留水    | 1.72 | mL |
|    |           | 2.00 | mL |

### 実施例 8

#### [0162] 注射剤(タカルシトール)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。タカルシトール1gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2  $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり有効成分2mgを

含有する)を得る。

[0163] [表10]

|    |          |      |    |
|----|----------|------|----|
| 処方 | タカルシトール  | 2    | mg |
|    | 精製大豆油    | 200  | mg |
|    | 精製卵黄レシチン | 24   | mg |
|    | 注射用グリセリン | 50   | mg |
|    | 注射用蒸留水   | 1.72 | mL |
|    |          | 2.00 | mL |

実施例 9

[0164] 注射剤(化合物(VI)とタカルシトールの合剤)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物(VI) 1gおよびタカルシトール1gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2  $\mu$ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり化合物(VI) 2mgおよびタカルシトール2mgを含有する)を得る。

[0165] [表11]

|    |          |      |    |
|----|----------|------|----|
| 処方 | 化合物(VI)  | 2    | mg |
|    | タカルシトール  | 2    | mg |
|    | 精製大豆油    | 200  | mg |
|    | 精製卵黄レシチン | 24   | mg |
|    | 注射用グリセリン | 50   | mg |
|    | 注射用蒸留水   | 1.72 | mL |
|    |          | 2.00 | mL |

実施例 10

[0166] 外用剤(化合物(I))

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン65gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(I) 5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約2

5℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0167] [表12]

|    |            |     |   |
|----|------------|-----|---|
| 処方 | 化合物 (I)    | 5   | g |
|    | 白色ワセリン     | 65  | g |
|    | プロピレングリコール | 25  | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5   | g |
|    |            | 100 | g |

### 実施例 11

[0168] 外用剤(化合物(II))

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン65gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(II) 5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0169] [表13]

|    |            |     |   |
|----|------------|-----|---|
| 処方 | 化合物 (I I)  | 5   | g |
|    | 白色ワセリン     | 65  | g |
|    | プロピレングリコール | 25  | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5   | g |
|    |            | 100 | g |

### 実施例 12

[0170] 外用剤(化合物(III))

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン65gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(III) 5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0171] [表14]

|    |             |     |   |
|----|-------------|-----|---|
| 処方 | 化合物 (I I I) | 5   | g |
|    | 白色ワセリン      | 65  | g |
|    | プロピレングリコール  | 25  | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5   | g |
|    |             | 100 | g |

### 実施例 13

#### [0172] 外用剤(化合物(IV))

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン65gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(IV)5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

#### [0173] [表15]

|    |            |     |   |
|----|------------|-----|---|
| 処方 | 化合物 (I V)  | 5   | g |
|    | 白色ワセリン     | 65  | g |
|    | プロピレングリコール | 25  | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5   | g |
|    |            | 100 | g |

### 実施例 14

#### [0174] 外用剤(化合物(VIII))

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン65gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(VIII)5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

#### [0175] [表16]

|    |               |     |   |
|----|---------------|-----|---|
| 処方 | 化合物 (V I I I) | 5   | g |
|    | 白色ワセリン        | 65  | g |
|    | プロピレングリコール    | 25  | g |
|    | オクタン酸セチル      | 5   | g |
|    |               | 100 | g |

## 実施例 15

## [0176] 外用剤(カルシトリオール)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン69.5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それにカルシトリオール0.5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

## [0177] [表17]

|    |            |      |   |
|----|------------|------|---|
| 処方 | カルシトリオール   | 0.5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 69.5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25   | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5    | g |
|    |            | 100  | g |

## 実施例 16

## [0178] 外用剤(タカルシトール)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン69.5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それにタカルシトール0.5gとオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

## [0179] [表18]

|    |            |      |   |
|----|------------|------|---|
| 処方 | タカルシトール    | 0.5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 69.5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25   | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5    | g |
|    |            | 100  | g |

## 実施例 17

## [0180] 外用剤(マキサカルシトリオール)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン69.5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それにマキサカルシトリオール0.5gと

オクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。  
次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏  
剤を得る。

[0181] [表19]

|    |             |      |   |
|----|-------------|------|---|
| 処方 | マキサカルシトリオール | 0.5  | g |
|    | 白色ワセリン      | 69.5 | g |
|    | プロピレングリコール  | 25   | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5    | g |
|    |             | 100  | g |

実施例 18

[0182] 外用剤(化合物(I)とタカルシトールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64.5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(I)5g、タカルシトール0.5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0183] [表20]

|    |            |      |   |
|----|------------|------|---|
| 処方 | 化合物(I)     | 5    | g |
|    | タカルシトール    | 0.5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 64.5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25   | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5    | g |
|    |            | 100  | g |

実施例 19

[0184] 外用剤(化合物(III)とカルシポトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64.5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(III)5g、カルシポトリオール0.5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に

入れ、外用軟膏剤を得る。

[0185] [表21]

|    |             |       |   |
|----|-------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (I I I) | 5     | g |
|    | カルシポトリオール   | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン      | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール  | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5     | g |
|    |             | 100   | g |

## 実施例 20

[0186] 外用剤(化合物(I)とマキサカルシトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(I) 5g、マキサカルシトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0187] [表22]

|    |             |       |   |
|----|-------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (I)     | 5     | g |
|    | マキサカルシトリオール | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン      | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール  | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5     | g |
|    |             | 100   | g |

## 実施例 21

[0188] 外用剤(化合物(III)とタカルシトールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(III) 5g、タカルシトール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0189] [表23]

|    |             |       |   |
|----|-------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (I I I) | 5     | g |
|    | タカルシトール     | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン      | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール  | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5     | g |
|    |             | 100   | g |

## 実施例 22

[0190] 外用剤(化合物(V)とタカルシトールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(V)5g、タカルシトール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0191] [表24]

|    |            |       |   |
|----|------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (V)    | 5     | g |
|    | タカルシトール    | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5     | g |
|    |            | 100   | g |

## 実施例 23

[0192] 外用剤(化合物(VII)とカルシトリオール合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(VII)5g、カルシトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

[0193] [表25]

|    |             |       |   |
|----|-------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (V I I) | 5     | g |
|    | カルシトリオール    | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン      | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール  | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル    | 5     | g |
|    |             | 100   | g |

## 実施例 24

### [0194] 外用剤(化合物(I)とカルシポトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(I) 5g、カルシポトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

### [0195] [表26]

|    |            |       |   |
|----|------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (I)    | 5     | g |
|    | カルシポトリオール  | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5     | g |
|    |            | 100   | g |

## 実施例 25

### [0196] 外用剤(化合物(VIII)とカルシポトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(VIII) 5g、カルシポトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

### [0197] [表27]

|    |               |       |   |
|----|---------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (V I I I) | 5     | g |
|    | カルシトリオール      | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン        | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール    | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル      | 5     | g |
|    |               | 100   | g |

## 実施例 26

### [0198] 外用剤(化合物(I)とセオカルシトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(I) 5g、セオカルシトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

### [0199] [表28]

|    |            |       |   |
|----|------------|-------|---|
| 処方 | 化合物 (I)    | 5     | g |
|    | セオカルシトリオール | 0. 5  | g |
|    | 白色ワセリン     | 64. 5 | g |
|    | プロピレングリコール | 25    | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5     | g |
|    |            | 100   | g |

## 実施例 27

### [0200] 外用剤(化合物(II)とセオカルシトリオールの合剤)

常法により、次の組成からなる外用剤を調製する。白色ワセリン64. 5gを加温、攪拌しながらプロピレングリコール25gを添加し、それに化合物(II) 5g、セオカルシトリオール0. 5gおよびオクタン酸セチル5gを混合したものを添加し、連続攪拌しながら加温し分散させる。次いで、ゆっくりと約25℃の温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得る。

### [0201] [表29]

|    |            |        |   |
|----|------------|--------|---|
| 処方 | 化合物 (I I)  | 5      | g |
|    | セオカルシトリオール | 0. 5   | g |
|    | 白色ワセリン     | 6 4. 5 | g |
|    | プロピレングリコール | 2 5    | g |
|    | オクタン酸セチル   | 5      | g |
|    |            | 1 0 0  | g |

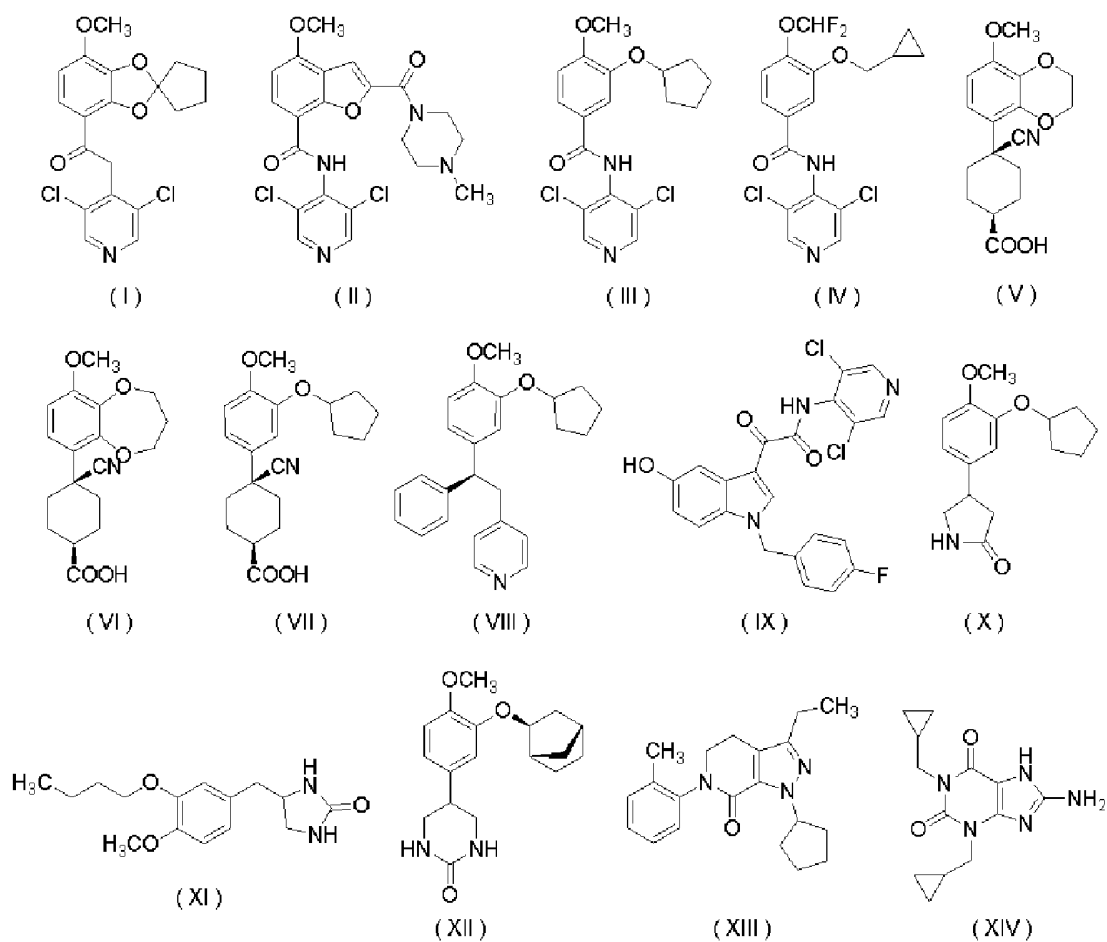
### 産業上の利用可能性

[0202] 本発明により、乾癬の治療および／または予防剤などとして有用な(a)PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物などを提供することができる。

## 請求の範囲

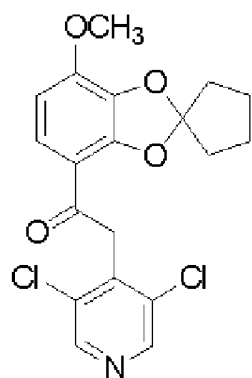
- [1] (a)ホスホジエステラーゼ(PDE)－IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬組成物。
- [2] PDE－IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項1記載の医薬組成物。

[化53]



- [3] PDE－IV阻害剤が、下記式(I)

[化54]

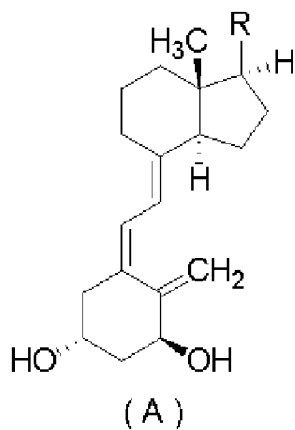


(1)

で表される化合物である請求項1記載の医薬組成物。

- [4] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

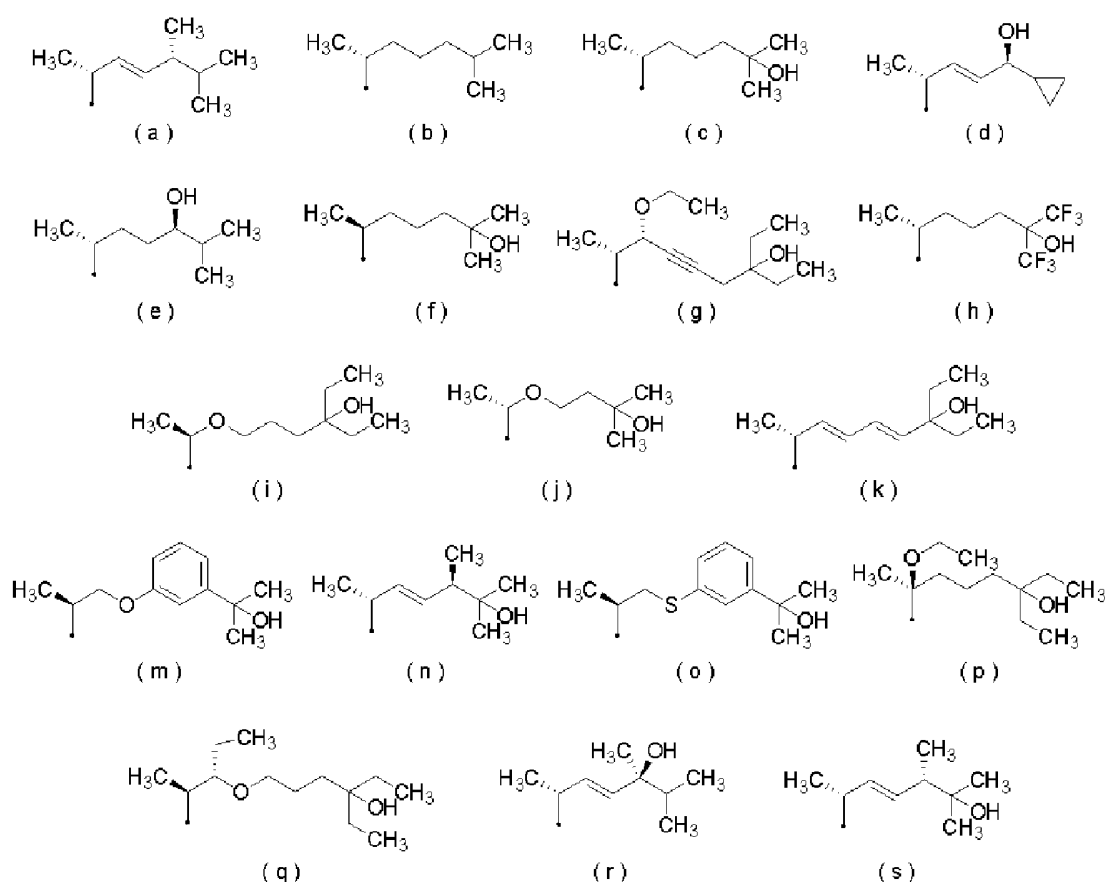
[化55]



(A)

(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

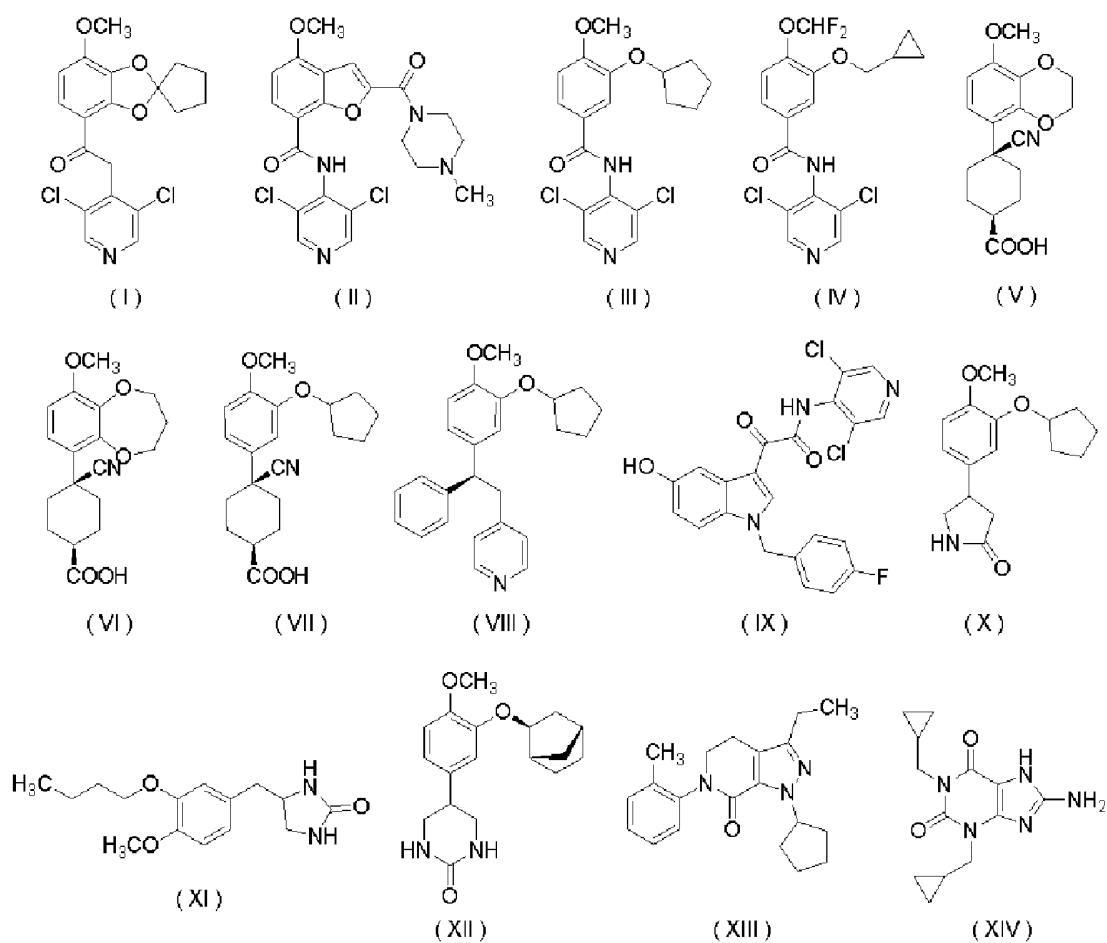
[化56]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

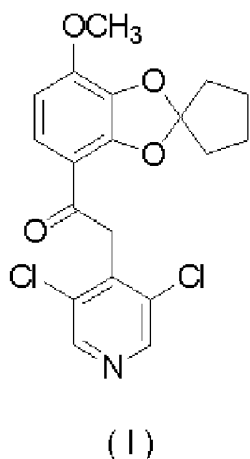
- [5] 請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物を含有する乾癬の治療および／または予防剤。
- [6] 外用剤である請求項5記載の治療および／または予防剤。
- [7] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項5または6記載の治療および／または予防剤。
- [8] (a)PDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する乾癬の治療および／または予防剤。
- [9] PDE－IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項8記載の治療および／または予防剤。

[157]



[10] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

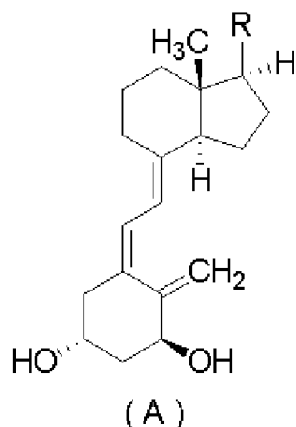
[化58]



で表される化合物である請求項8記載の治療および／または予防剤。

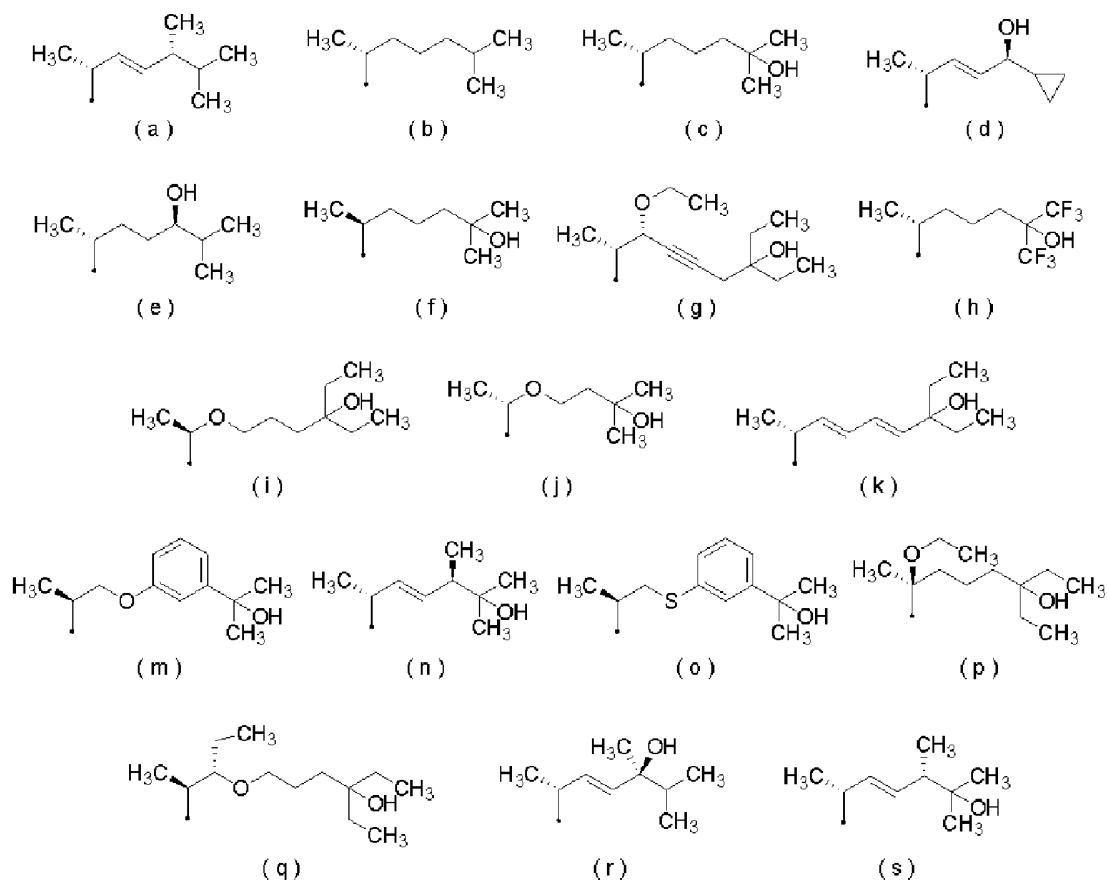
[11] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項8～10のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

[化59]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化60]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

[12] 外用剤である請求項8～11のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

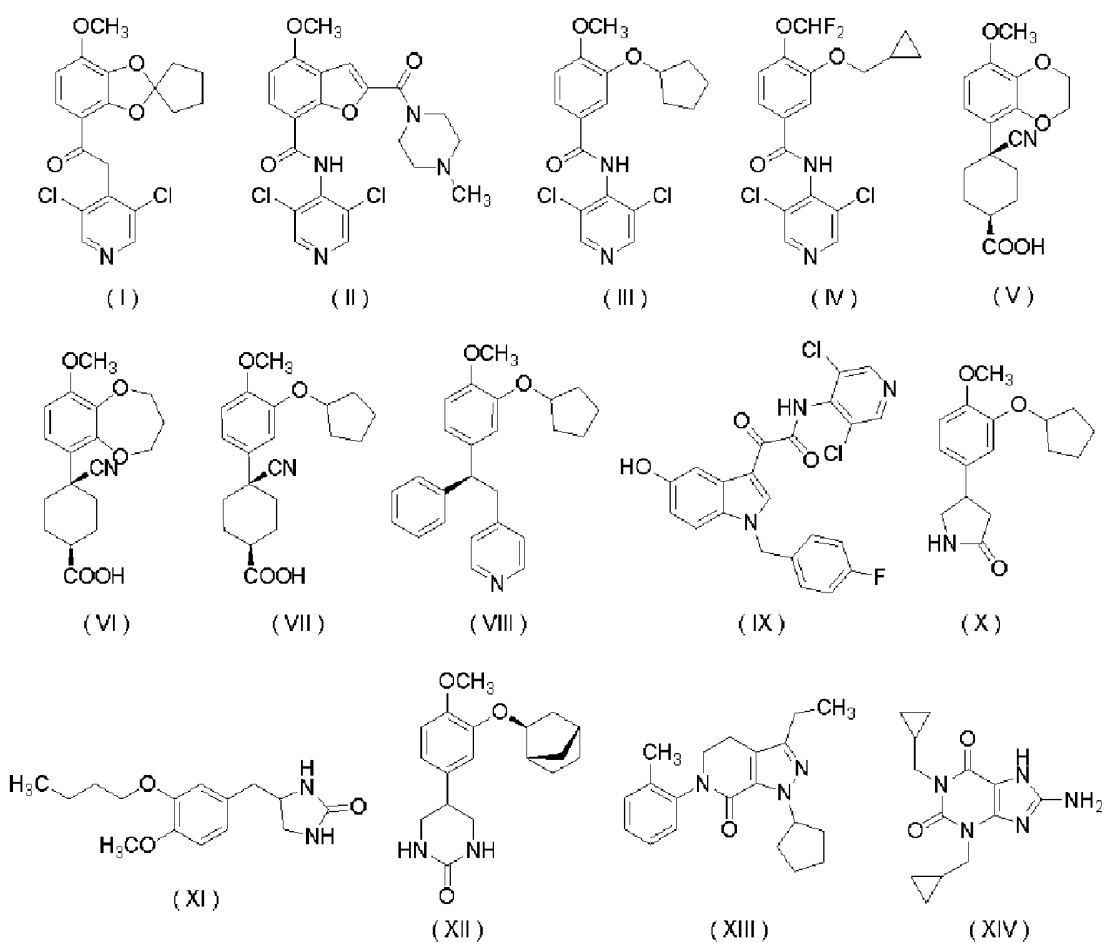
[13] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項9～12のいずれかに記載の治療および

／または予防剤。

- [14] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする(a)と(b)を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための乾癬の治療および／または予防剤。

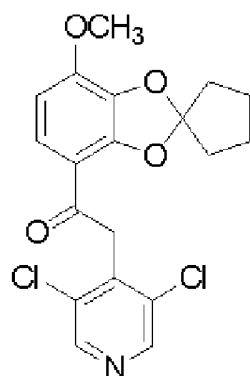
- [15] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項14記載の治療および／または予防剤。

[化61]



- [16] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化62]

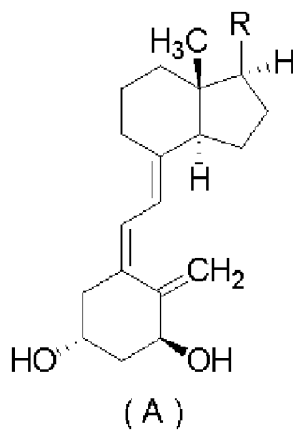


(1)

で表される化合物である請求項14記載の治療および／または予防剤。

- [17] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項14～16のいずれかに記載の治療および／または予防剤。

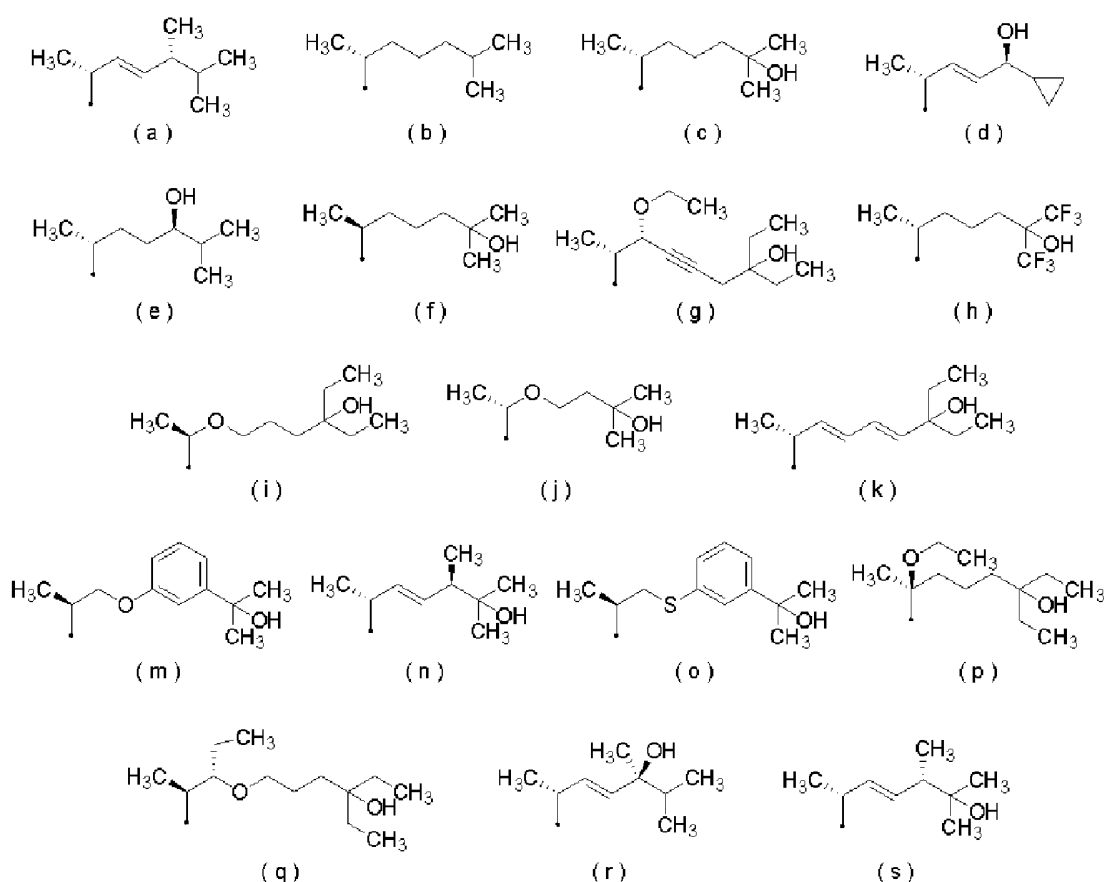
[化63]



(A)

(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

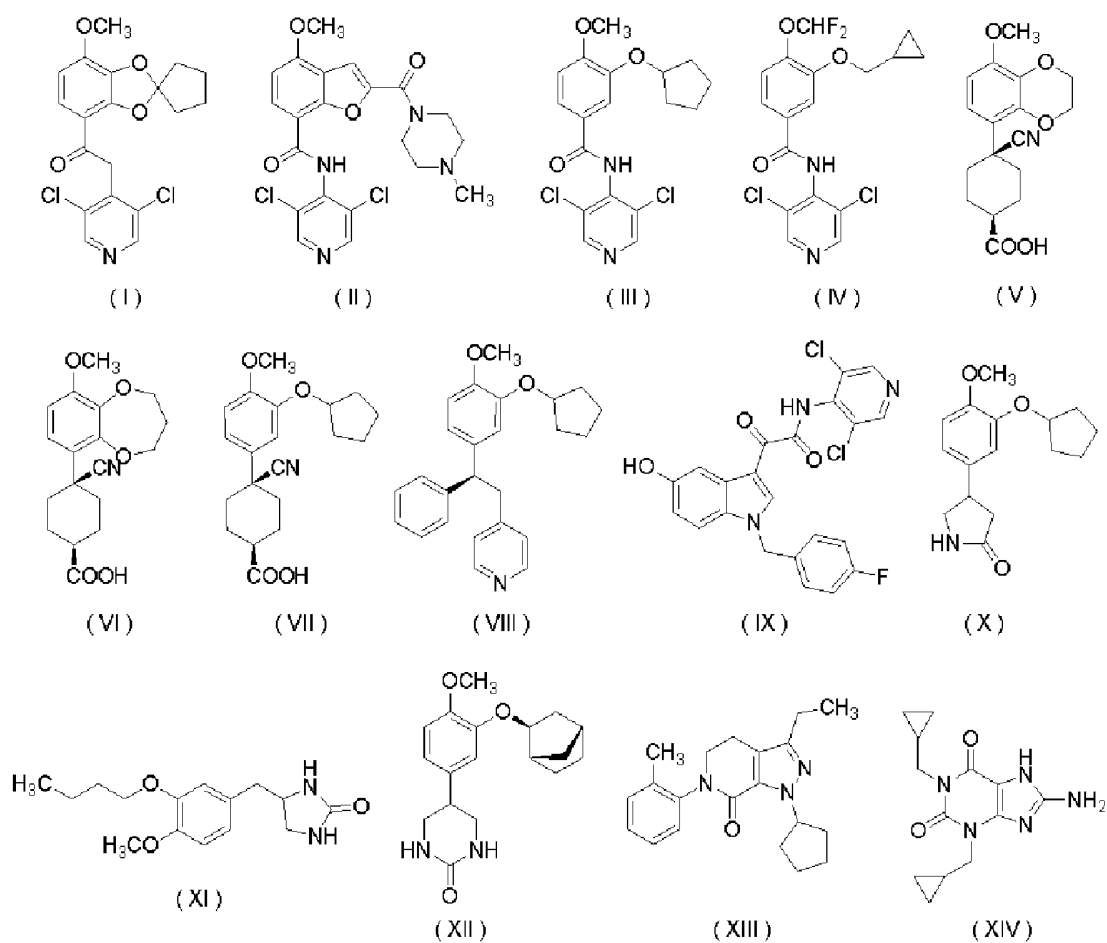
[化64]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

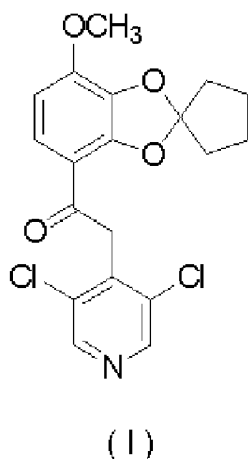
- [18] 外用剤である請求項14～17のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- [19] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項14～18のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- [20] (a) PDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。
- [21] PDE－IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項20記載のキット。

[化65]



[22] PDE-IV阻害剤が下記式(I)

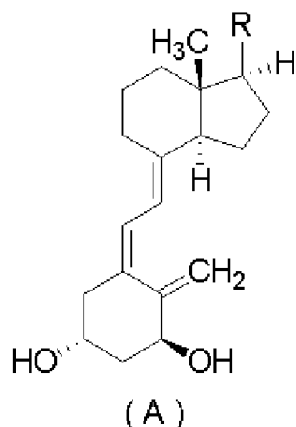
[化66]



で表される化合物である請求項20記載のキット。

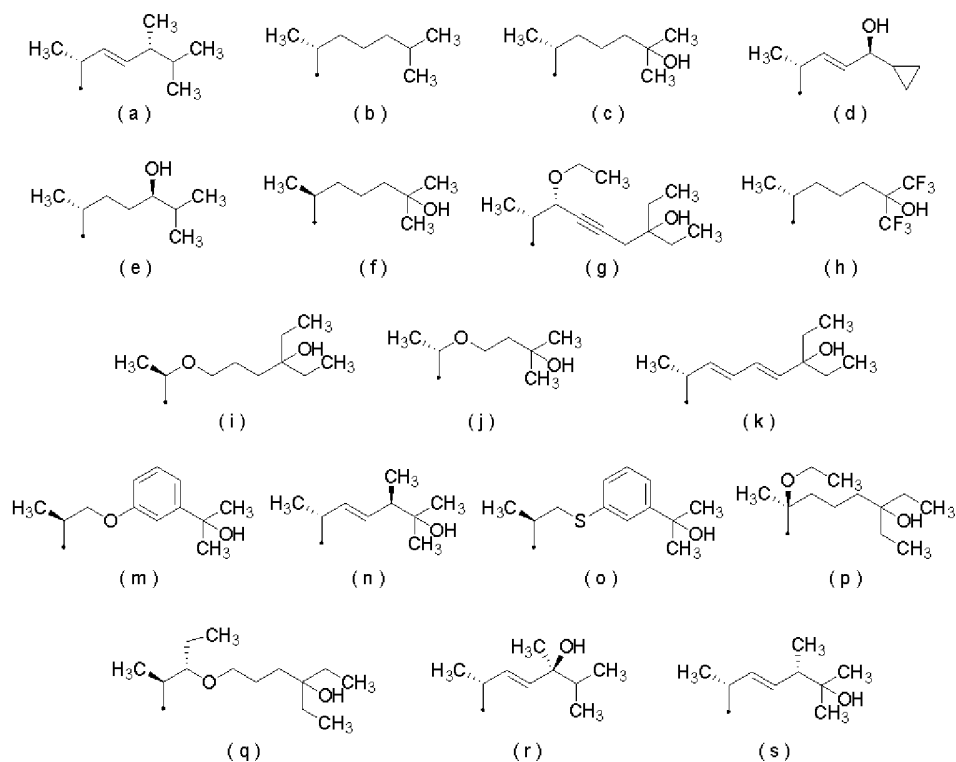
[23] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項20～22のいずれかに記載のキット。

[化67]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化68]

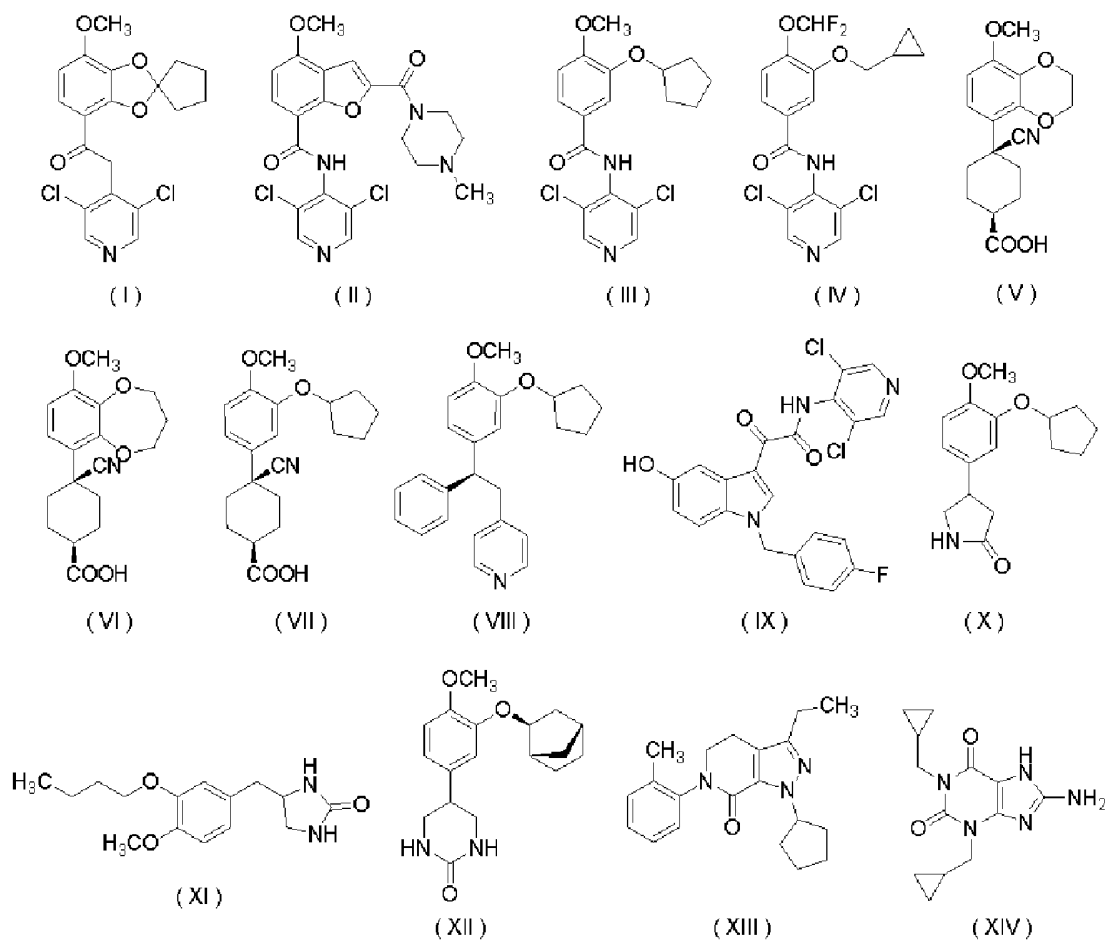


で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

[24] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とする乾癬の治療および／または予防用キット。

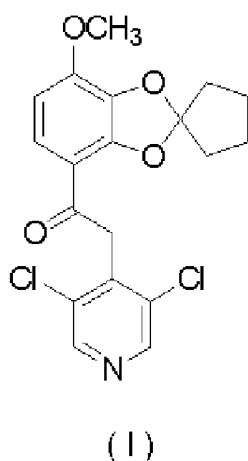
[25] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項24記載の治療および／または予防用キット。

[化69]



[26] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化70]

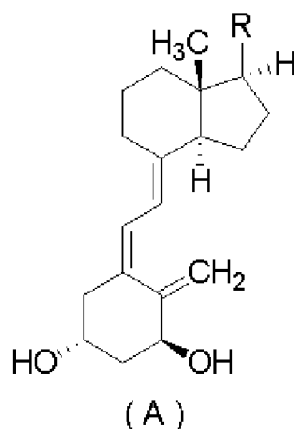


で表される化合物である請求項24記載の治療および／または予防用キット。

[27] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項2

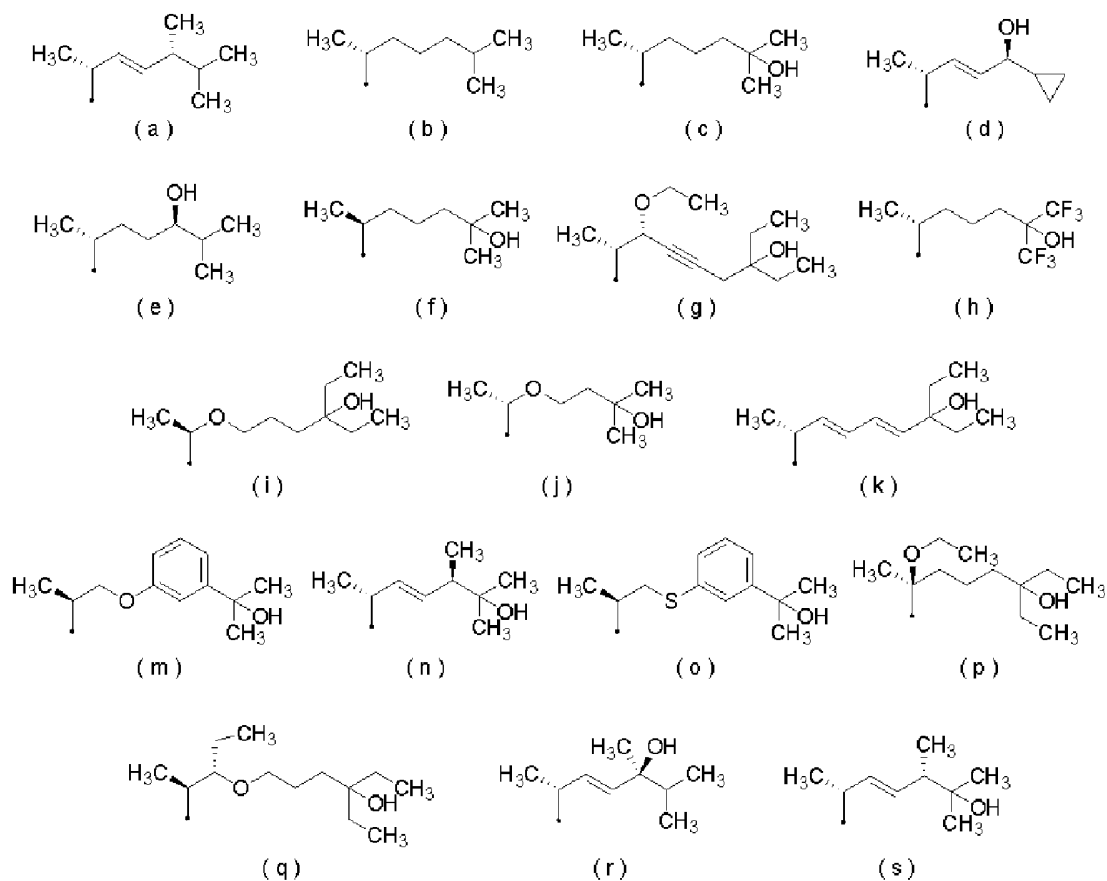
4～26のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。

[化71]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化72]

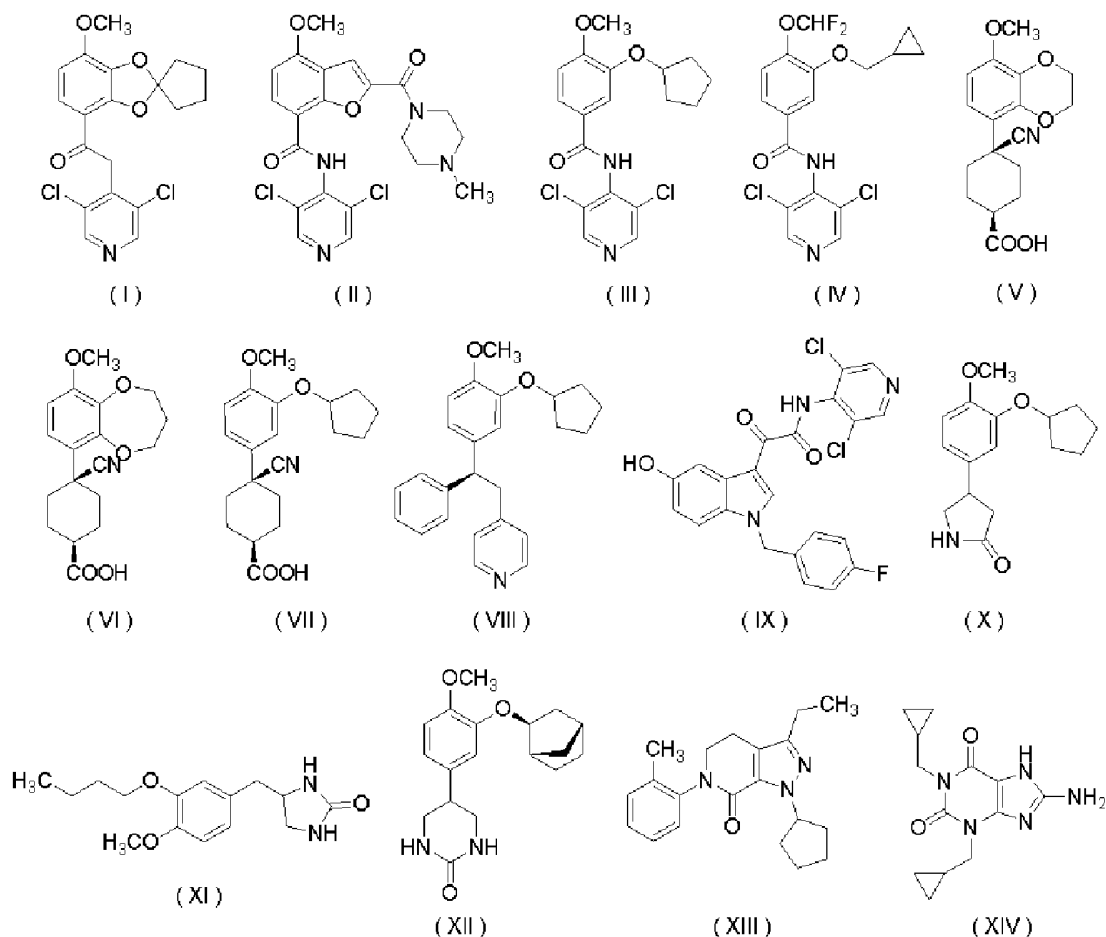


で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

[28] 外用剤のキットである請求項24～27のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。

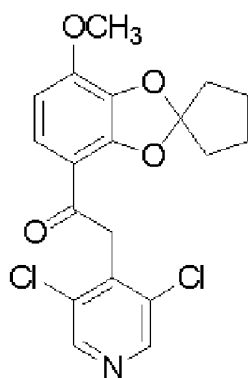
- [29] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項24～28のいずれかに記載の治療および／または予防用キット。
- [30] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。
- [31] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項30記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

[化73]



- [32] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化74]

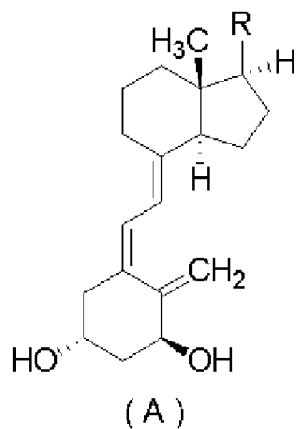


(1)

で表される化合物である請求項30記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

- [33] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項30～32のいずれかに記載のPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩。

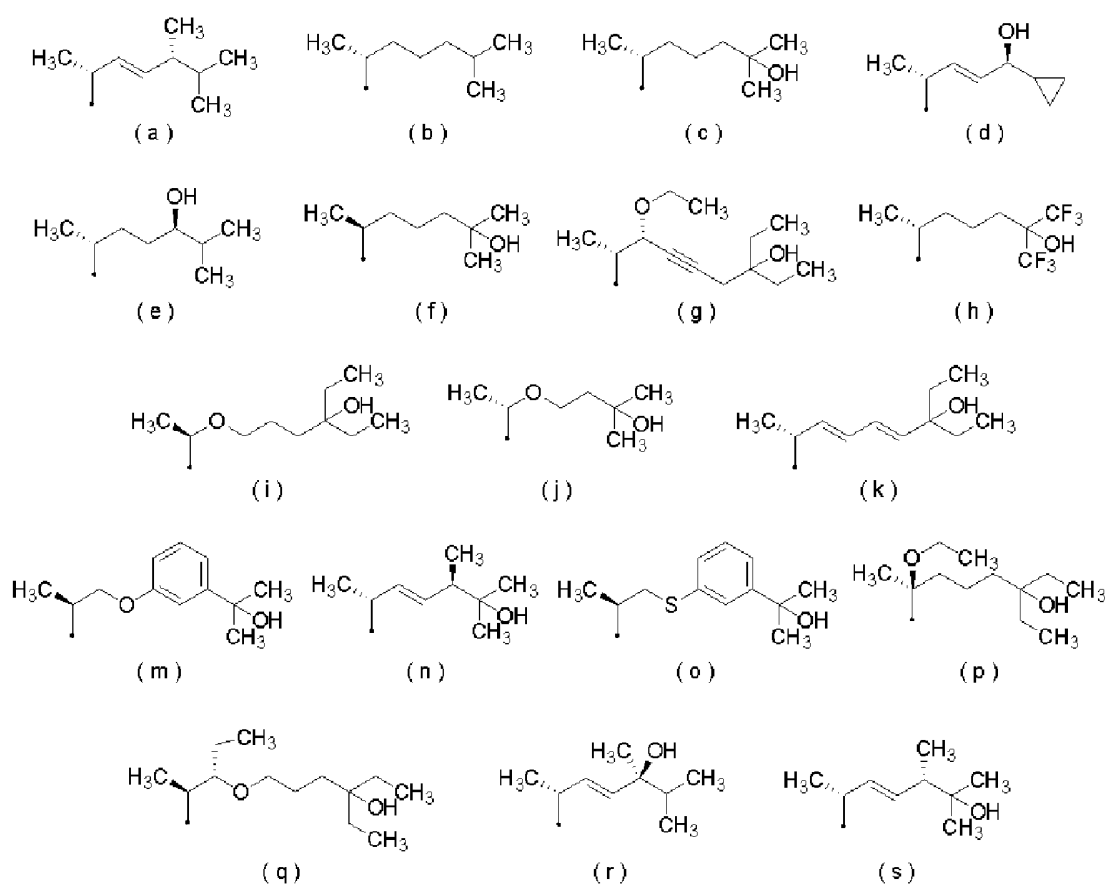
[化75]



(A)

(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化76]

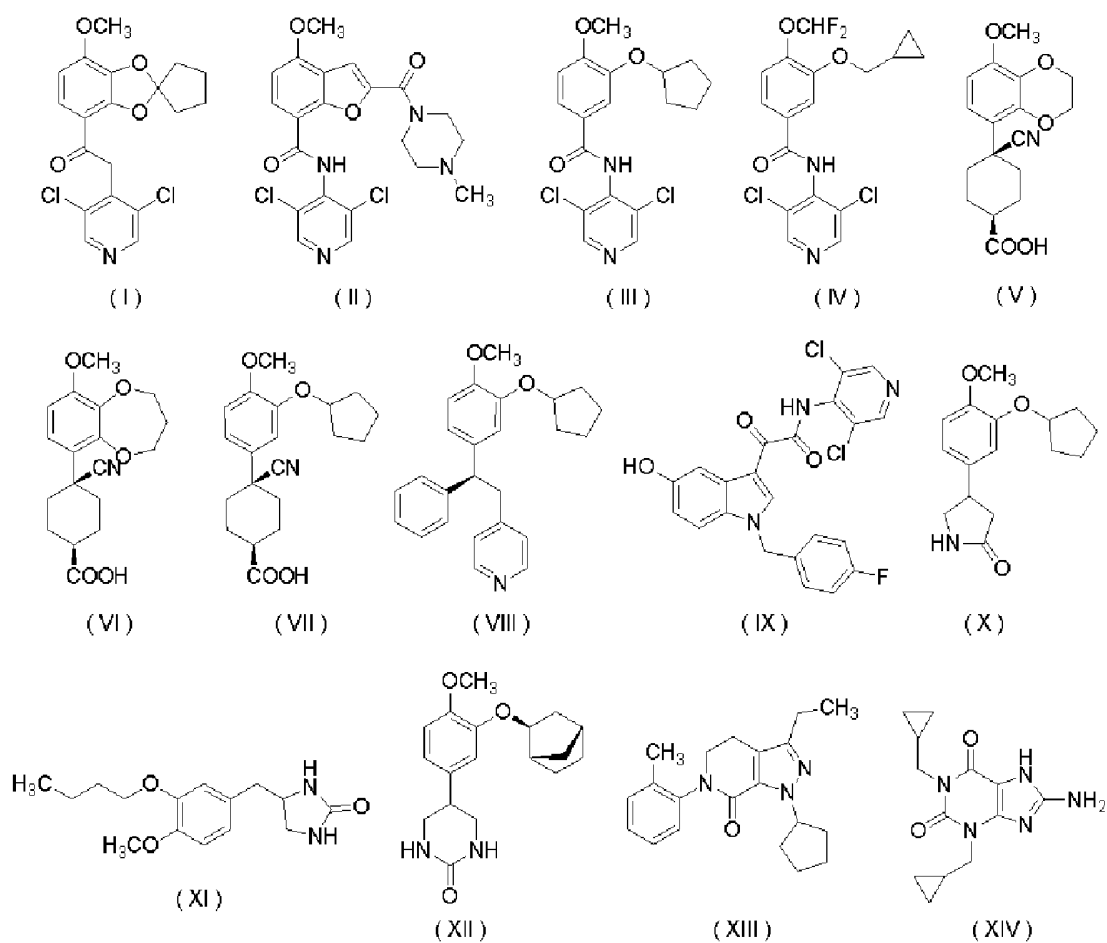


で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

[34] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのPDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

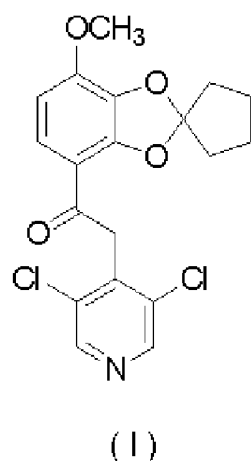
[35] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項34記載の医薬組成物。

[化77]



[36] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

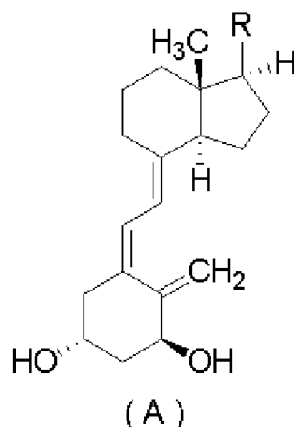
[化78]



で表される化合物である請求項34記載の医薬組成物。

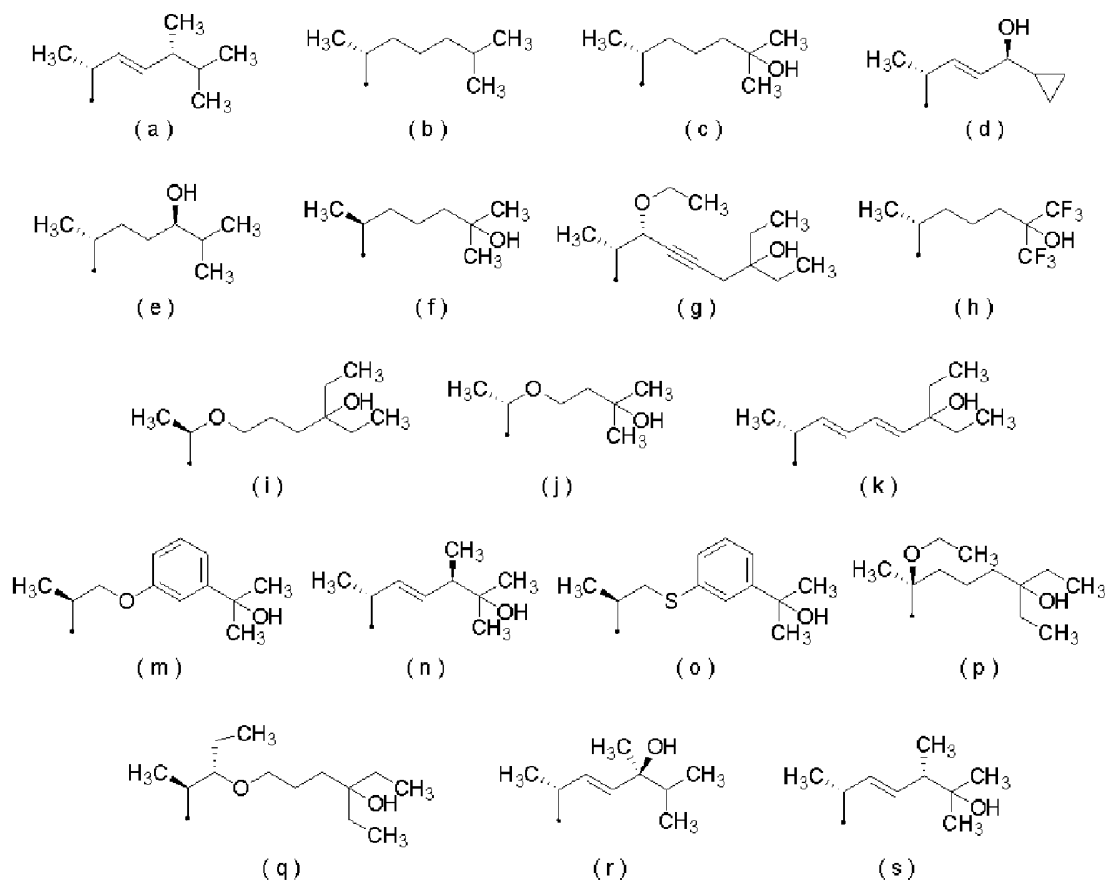
[37] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項34～36のいずれかに記載の医薬組成物。

[化79]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化80]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

[38] 請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。

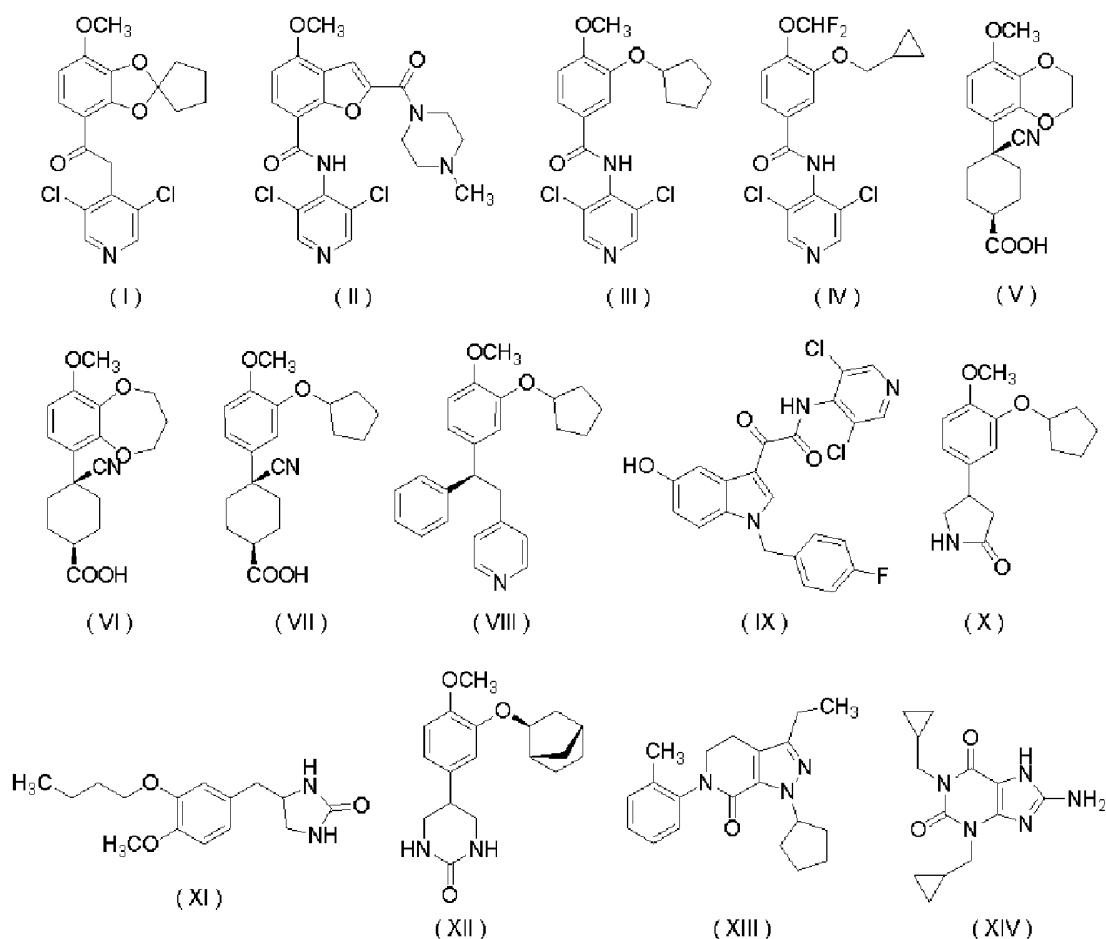
[39] 医薬組成物が外用剤の形態である請求項38記載の方法。

[40] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項38または39記載の方法。

[41] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩の有効量および(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量をそれぞれ同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。

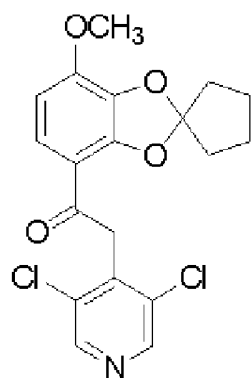
[42] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項41記載の方法。

[化81]



[43] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化82]

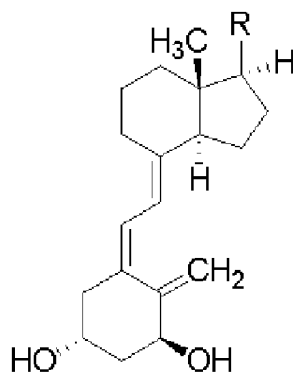


(1)

で表される化合物である請求項41記載の方法。

- [44] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項41～43のいずれかに記載の方法。

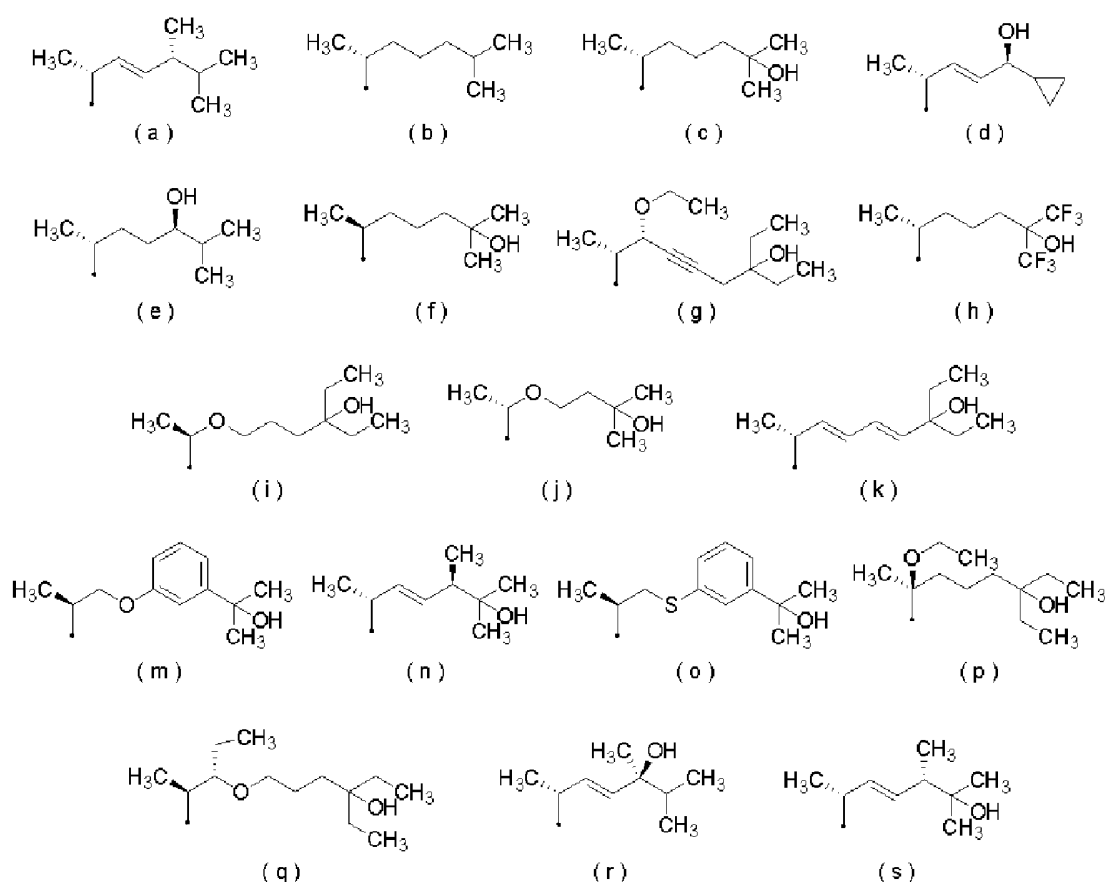
[1783]



(A)

(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化84]

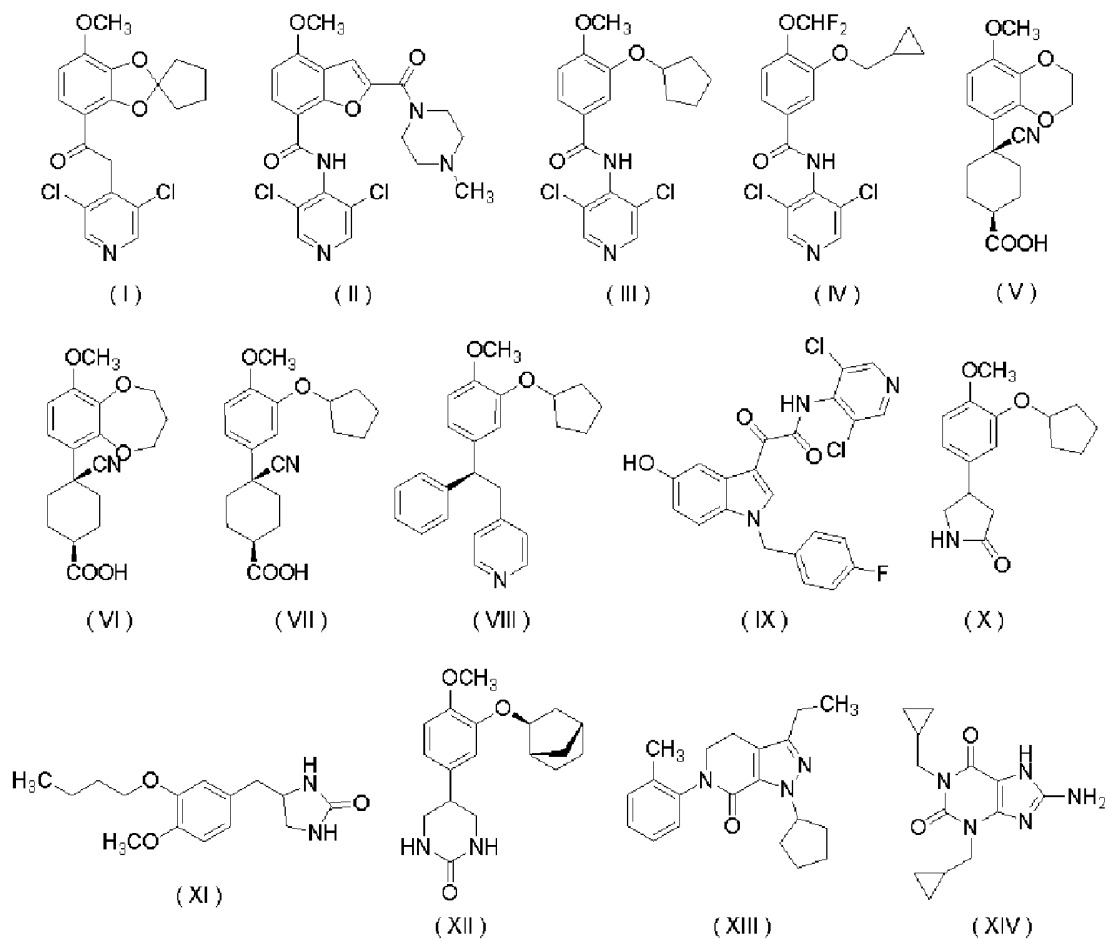


で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

- [45] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩および(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩を外用剤として投与することを特徴とする請求項41~44のいずれかに記載の方法。
- [46] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項41~45のいずれかに記載の方法。
- [47] 乾癬の治療および／または予防剤の製造のための請求項1~4のいずれかに記載の医薬組成物の使用。
- [48] 医薬組成物が外用剤の形態である請求項47記載の使用。
- [49] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項47または48記載の使用。
- [50] 乾癬の治療および／または予防剤の製造のための(a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩および(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

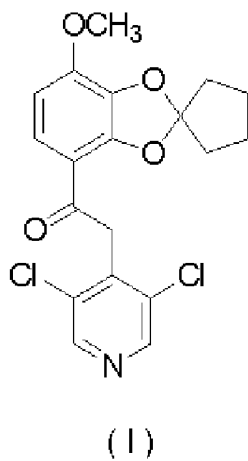
[51] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項50記載の使用。

[1785]



[52] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

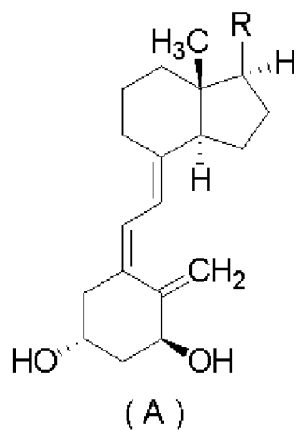
[1786]



で表される化合物である請求項50記載の使用。

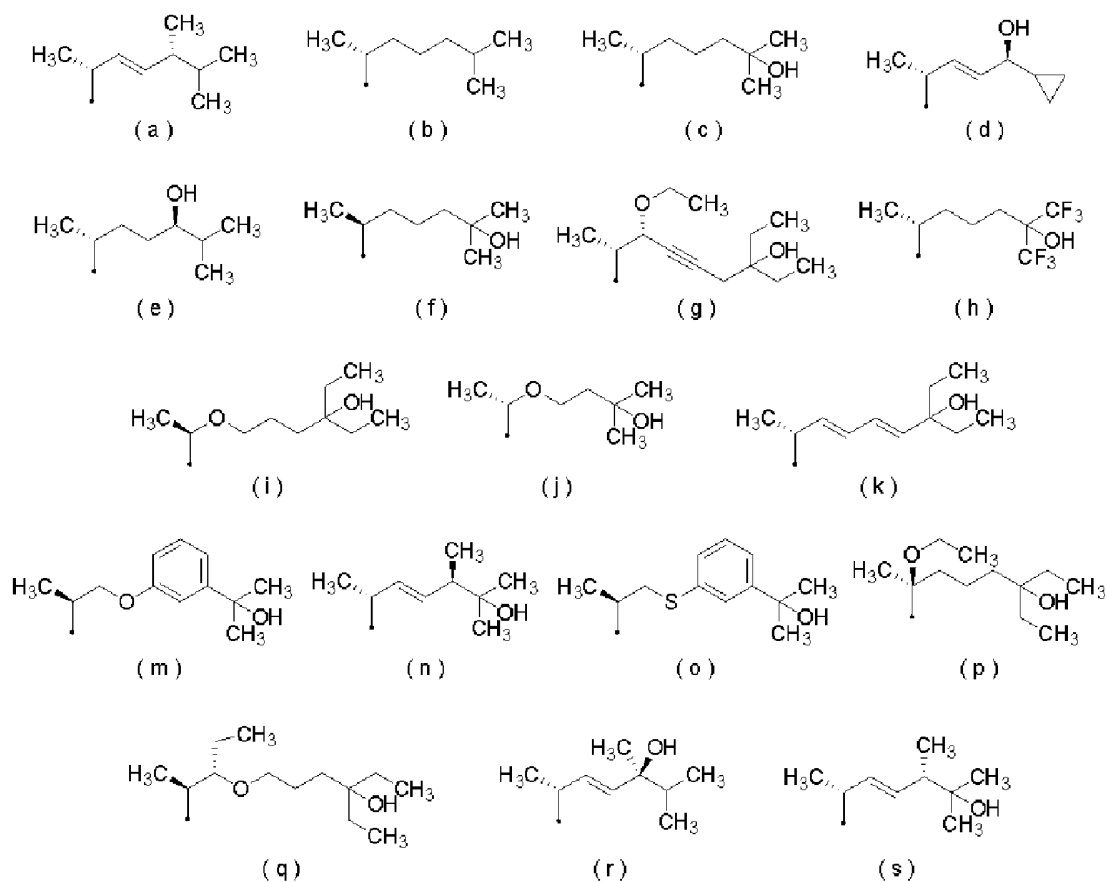
[53] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項50～52のいずれかに記載の使用。

[化87]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

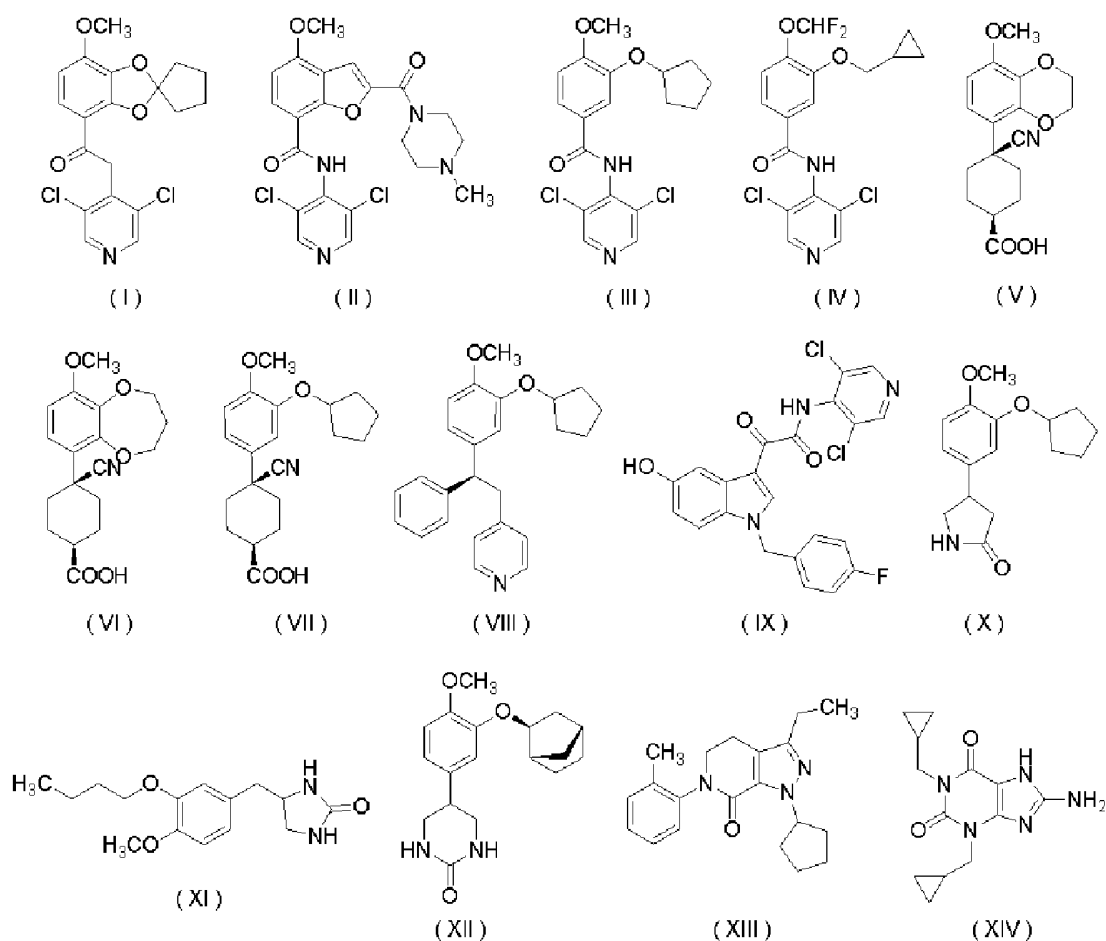
[化88]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

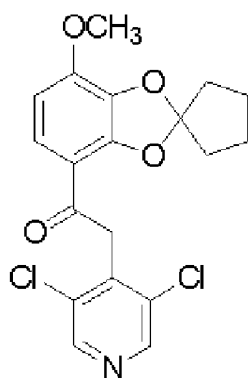
- [54] 乾癬の治療および／または予防剤が外用剤である請求項50～53のいずれかに記載の使用。
- [55] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項50～54のいずれかに記載の使用。
- [56] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩のそれぞれの有効量を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための乾癬の治療および／または予防剤の製造のための(a)および(b)の使用。
- [57] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項56記載の使用。

[化89]



- [58] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化90]

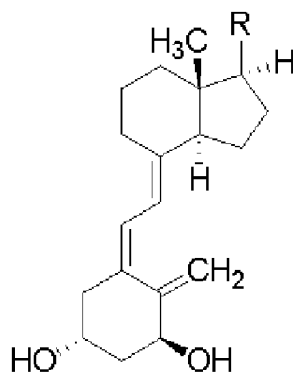


(1)

で表される化合物である請求項56記載の使用。

- [59] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項56～58のいずれかに記載の使用。

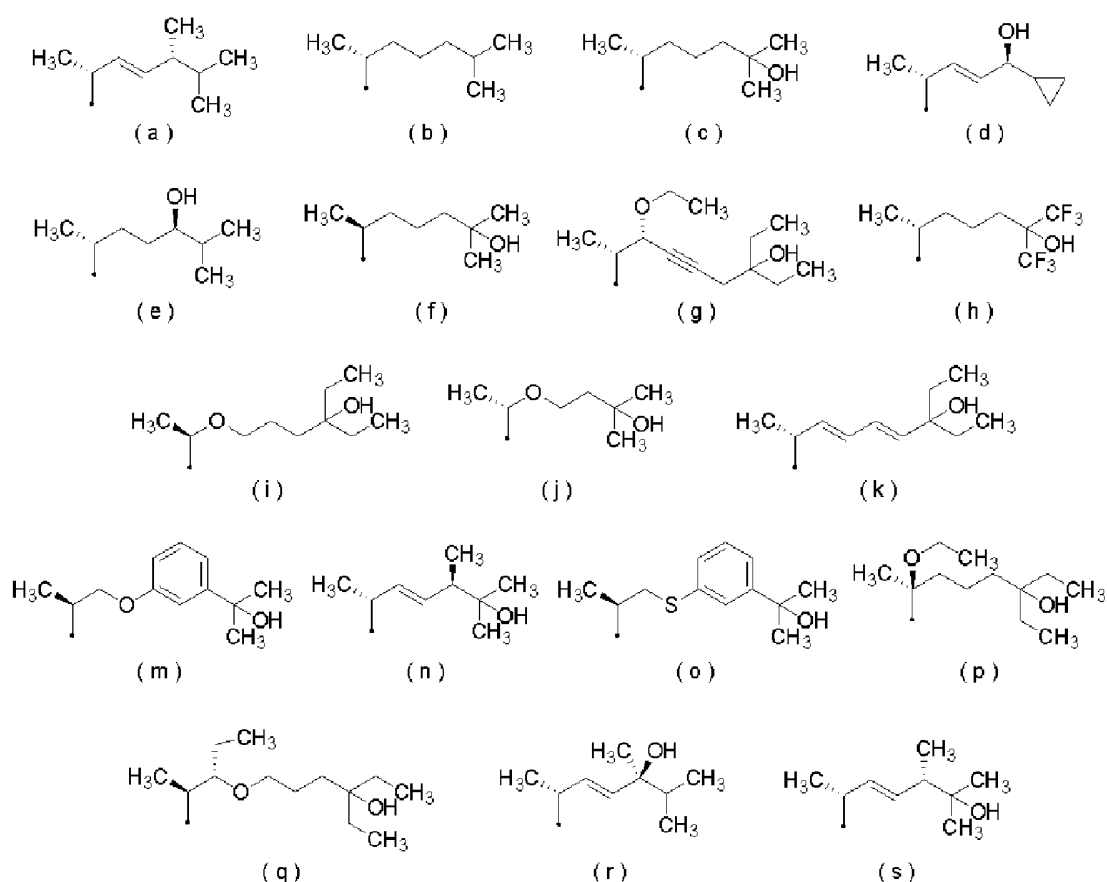
[化91]



(A)

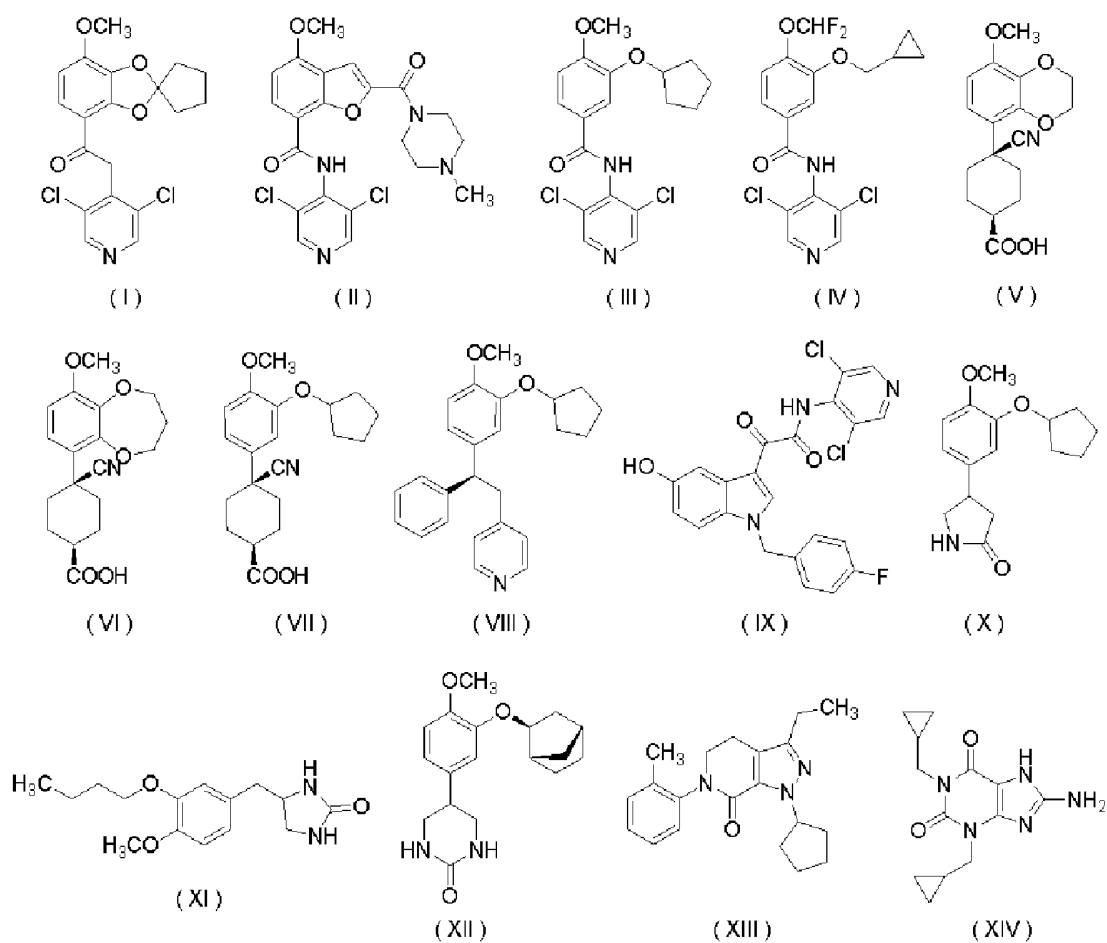
(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化92]



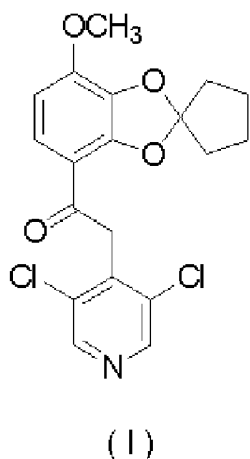
で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

- [60] 乾癬の治療および／または予防剤が外用剤である請求項56～59のいずれかに記載の使用。
- [61] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項56～60のいずれかに記載の使用。
- [62] (a)PDE－IV阻害剤またはその薬理学的に許容される塩の有効量と(b)ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を(a)を含有する第1成分と(b)を含有する第2成分を有するキットとして投与することを特徴とする乾癬の治療および／または予防方法。
- [63] PDE－IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項62記載の方法。
- [化93]



[64] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

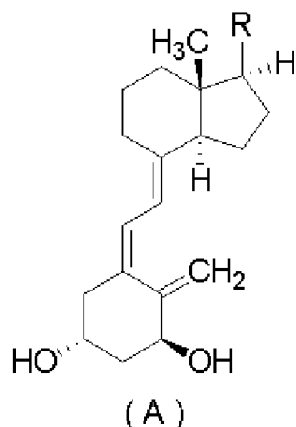
[化94]



で表される化合物である請求項62記載の方法。

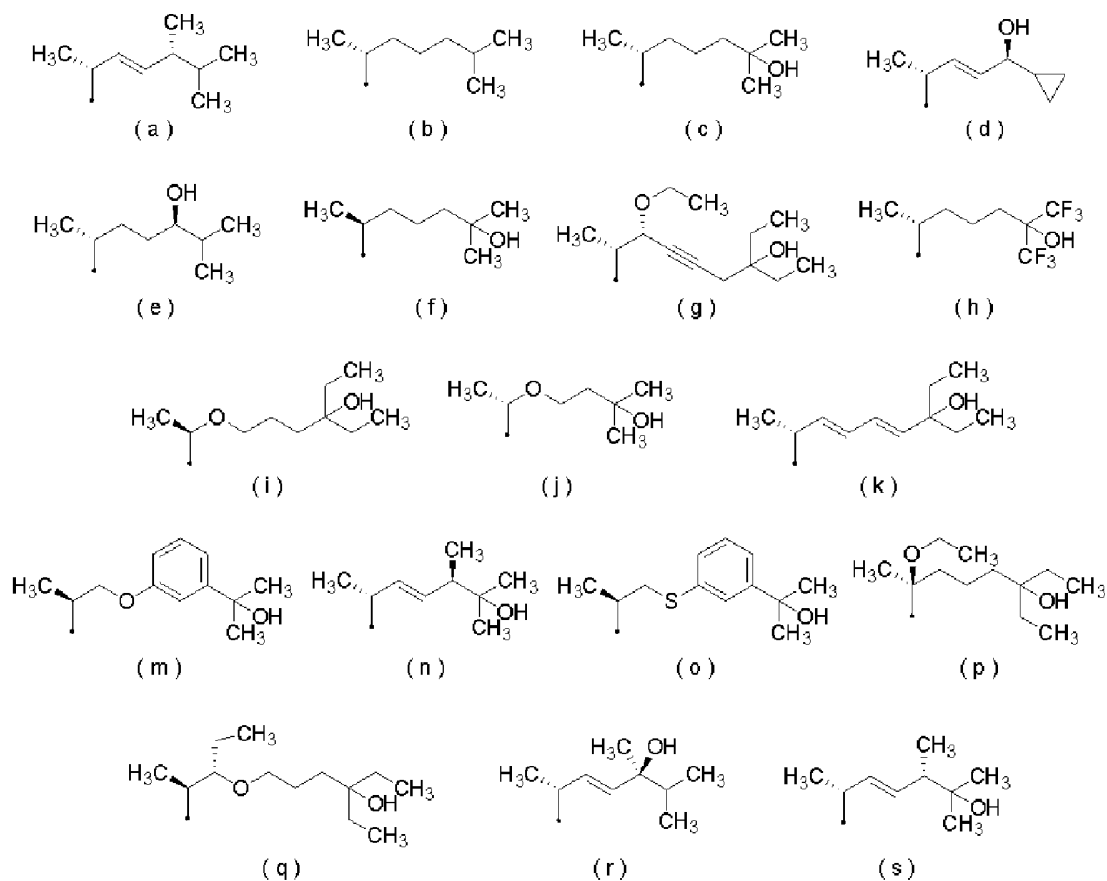
[65] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項62～64のいずれかに記載の方法。

[化95]



(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化96]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

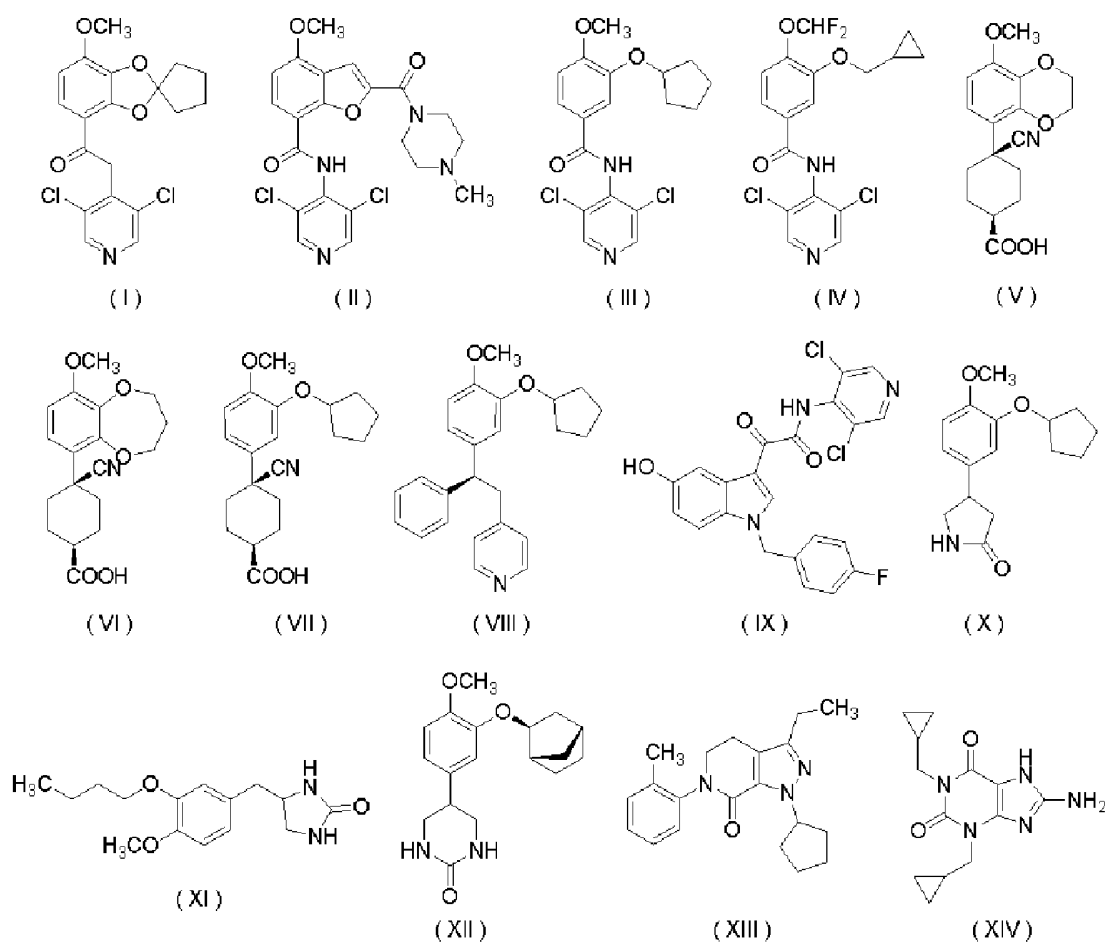
[66]      キットが外用剤のキットである請求項62～65のいずれかに記載の方法。

[67]      乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項62～66のいずれかに記載の方法。

[68] (a) PDE-IV阻害剤またはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と(b) ビタミンDもしくはビタミンD誘導体またはその薬理的に許容される塩を含有する第2成分を有することを特徴とする乾癬の治療および／または予防用キットの製造のための(a)および(b)の使用。

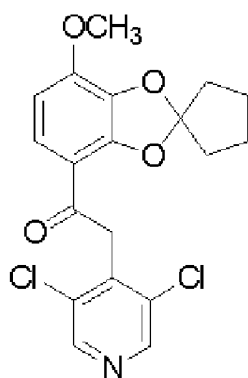
[69] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)～(XIV)で表される化合物からなる群から選ばれる化合物である請求項68記載の使用。

[化97]



[70] PDE-IV阻害剤が、下記式(I)

[化98]

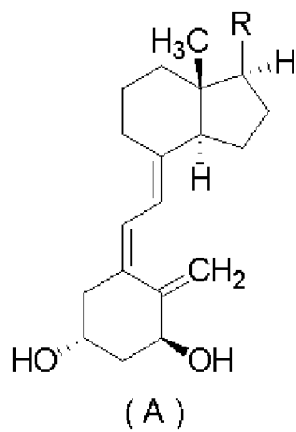


(I)

で表される化合物である請求項68記載の使用。

- [71] ビタミンDもしくはビタミンD誘導体が、下記式(A)で表される化合物である請求項68～70のいずれかに記載の使用。

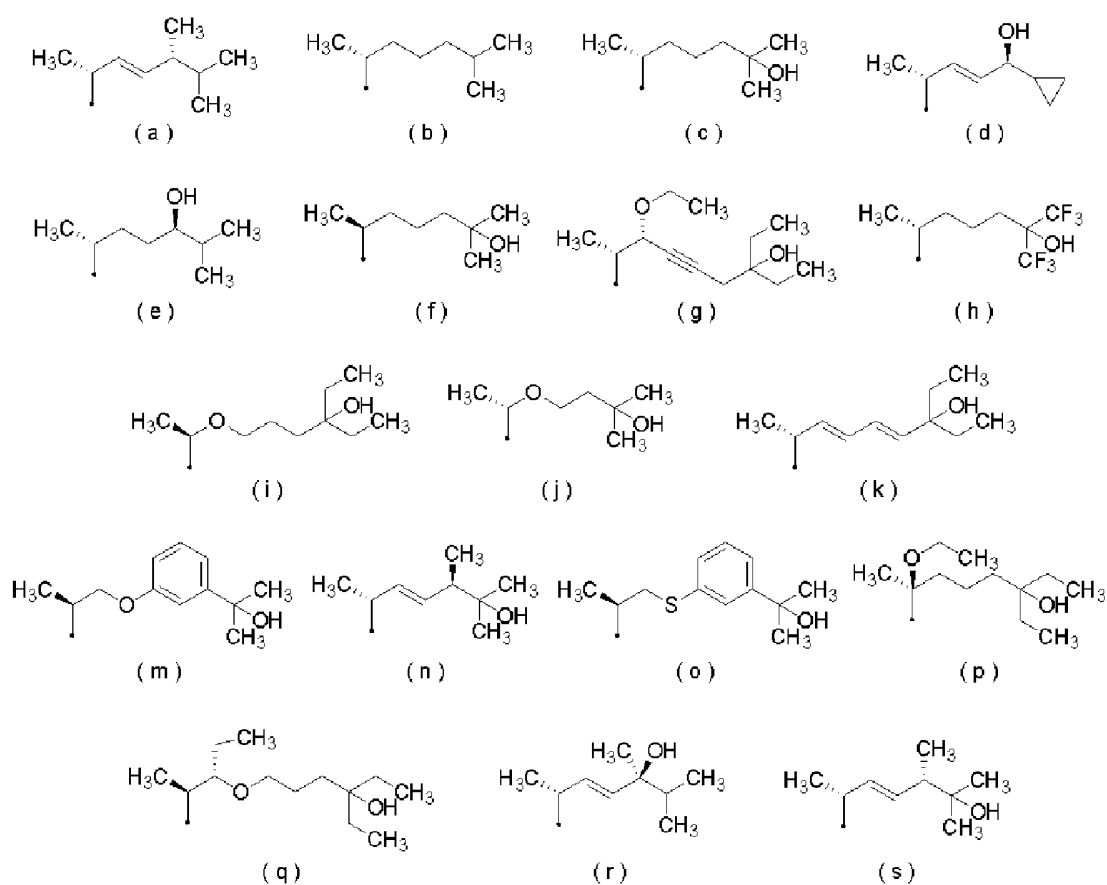
[化99]



(A)

(式中、Rは下記式(a)～(k)および(m)～(s)

[化100]



で表される基からなる群から選ばれる基を表す)

- [72] キットが外用剤のキットである請求項68～71のいずれかに記載の使用。
- [73] 乾癬が尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬および乾癬性関節炎からなる群から選択される乾癬である請求項68～72のいずれかに記載の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309894

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K45/00**(2006.01), **A61K31/275**(2006.01), **A61K31/357**(2006.01), **A61K31/4015**(2006.01),  
**A61K31/4166**(2006.01), **A61K31/437**(2006.01),  
**A61K31/4409**(2006.01),  
**A61K31/443**(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01), **A61K31/496**(2006.01),

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/275, A61K31/357, A61K31/4015, A61K31/4166, A61K31/437, A61K31/4409,  
A61K31/443, A61K31/4439, A61K31/496, A61K31/505, A61K31/522, A61K31/592,  
A61K45/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P43/00, C07D207/26, C07D213/30,

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 1996-2006  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2004/082683 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.),<br>30 September, 2004 (30.09.04),<br>Full text<br>& EP 1621196 A1 & CA 2519026 A<br>& CN 1761466 A                | 1-37,47-61,<br>68-71  |
| Y         | WO 96/36624 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.),<br>21 November, 1996 (21.11.96),<br>Full text<br>& US 2002/128290 A & EP 771794 A<br>& US 6514996 B2 & US 6716987 B1 | 1-37,47-61,<br>68-71  |

☒ 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  
10 July, 2006 (10.07.06)

Date of mailing of the international search report  
18 July, 2006 (18.07.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309894

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                             | Relevant to claim No.                     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Y         | WO 00/14085 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.),<br>16 March, 2000 (16.03.00),<br>Full text<br>& EP 1110961 B1 & JP 3589985 B2<br>& US 6376535 B2 | 2, 9, 15, 21, 25<br>31, 35, 51, 57,<br>69 |
| Y         | JP 63-183534 A2 (Chugai Pharmaceutical Co.,<br>Ltd.),<br>28 July, 1988 (28.07.88),<br>Full text<br>& JP 2522962 B2                             | 1-37, 47-61,<br>68-71                     |
| Y         | JP 10-182597 A2 (Sumitomo Pharmaceuticals Co.,<br>Ltd.),<br>07 July, 1998 (07.07.98),<br>Full text<br>(Family: none)                           | 1-37, 47-61,<br>68-71                     |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309894

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

**A61K31/505**(2006.01), **A61K31/522**(2006.01), **A61K31/592**(2006.01),  
**A61P17/06**(2006.01), **A61P19/02**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D207/26**  
(2006.01), **C07D213/30**(2006.01), **C07D213/75**(2006.01), **C07D233/34**  
(2006.01), **C07D239/12**(2006.01), **C07D319/18**(2006.01), **C07D321/10**  
(2006.01), **C07D401/12**(2006.01), **C07D405/06**(2006.01), **C07D405/12**  
(2006.01), **C07D471/04**(2006.01), **C07D473/06**(2006.01)

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

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D213/75, C07D233/34, C07D239/12, C07D319/18, C07D321/10, C07D401/12,  
C07D405/06, C07D405/12, C07D471/04, C07D473/06

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/309894

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38-46, 62-67  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 38 to 46 and 62 to 67 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/309894

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K45/00** (2006.01), **A61K31/275** (2006.01), **A61K31/357** (2006.01), **A61K31/4015** (2006.01), **A61K31/4166** (2006.01), **A61K31/437** (2006.01), **A61K31/4409** (2006.01), **A61K31/443** (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/496** (2006.01), **A61K31/505** (2006.01), **A61K31/522** (2006.01), 続きあり

## 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. A61K 31/275, A61K 31/357, A61K 31/4015, A61K 31/4166, A61K 31/437, A61K 31/4409, A61K 31/443, A61K 31/4439, A61K 31/496, A61K 31/505, A61K 31/522, A61K 31/592, A61K 45/00, A61P 17/06, A61P 19/02, A61P 43/00, C07D 207/26, C07D 213/30, C07D 213/75, C07D 233/34, C07D 239/12, 続きあり

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 | 1971-2006年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006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)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y               | WO 2004/082683 A1 (協和発酵工業株式会社)<br>2004.09.30, 全文<br>&EP 1621196 A1 &CA 2519026 A<br>&CN 1761466 A                | 1-37, 47-61,<br>68-71 |
| Y               | WO 96/36624 A1 (協和発酵工業株式会社)<br>1996.11.21, 全文<br>&US 2002/128290 A &EP 771794 A<br>&US 6514996 B2 &US 6716987 B1 | 1-37, 47-61,<br>68-71 |

☒ 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

10.07.2006

国際調査報告の発送日

18.07.2006

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)

八原 由美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4C

9261

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                     |                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号                          |
| Y                     | WO 00/14085 A1 (協和発酵工業株式会社)<br>2000.03.16, 全文<br>& EP 1110961 B1 & JP 3589985 B2<br>& US 6376535 B2 | 2, 9, 15, 21, 25<br>31, 35, 51, 57,<br>69 |
| Y                     | JP 63-183534 A2 (中外製薬株式会社)<br>1988.07.28, 全文<br>& JP 2522962 B2                                     | 1-37, 47-61,<br>68-71                     |
| Y                     | JP 10-182597 A2 (住友製薬株式会社)<br>1998.07.07, 全文 (ファミリーなし)                                              | 1-37, 47-61,<br>68-71                     |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61K31/592** (2006.01), **A61P17/06** (2006.01), **A61P19/02** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D207/26** (2006.01), **C07D213/30** (2006.01), **C07D213/75** (2006.01), **C07D233/34** (2006.01), **C07D239/12** (2006.01), **C07D319/18** (2006.01), **C07D321/10** (2006.01), **C07D401/12** (2006.01), **C07D405/06** (2006.01), **C07D405/12** (2006.01), **C07D471/04** (2006.01), **C07D473/06** (2006.01)

## 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. C07D 319/18, C07D 321/10, C07D 401/12, C07D 405/06, C07D 405/12, C07D 471/04, C07D 473/06

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2005年4月)