

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-65006

(P2016-65006A)

(43) 公開日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/56 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/56	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 K 31/4166 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4166	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 13 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-194053 (P2014-194053)	(71) 出願人	304021831
(22) 出願日	平成26年9月24日 (2014.9.24)		国立大学法人 千葉大学
			千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号
		(74) 代理人	110000671
			八田国際特許業務法人
		(72) 発明者	山浦 克典
			千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号
			国立大学法人千葉大学大学院 薬学研究院内
		(72) 発明者	船越 彩花
			千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号
			国立大学法人千葉大学大学院 薬学研究院内
		Fターム(参考)	4C084 AA19 MA02 MA63 NA06 ZA89 ZB11
			最終頁に続く

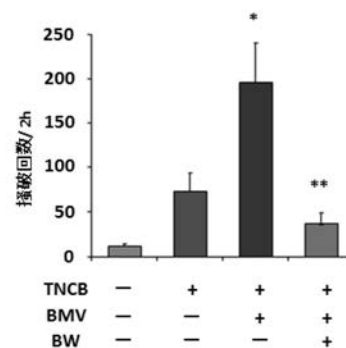
(54) 【発明の名称】 D P 1 アゴニストとステロイドとを含有する外用剤

## (57) 【要約】

【課題】ステロイドにより誘発される掻痒が抑制または阻害された外用剤を提供する。

【解決手段】D P 1 アゴニストとステロイドとを含有する、外用剤によって、上記課題が解決される。

【選択図】図4



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

D P 1 アゴニストとステロイドとを含有する、外用剤。

**【請求項 2】**

前記 D P 1 アゴニストが B W 2 4 5 C、S Q 2 7 9 8 6、R S 9 3 5 2 0、Z K 1 1 0 8 4 1、Z K 1 1 8 1 8 2、A S 7 0 2 2 2 4、および A L 6 5 9 8 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の外用剤。

**【請求項 3】**

前記 D P 1 アゴニストが B W 2 4 5 C である、請求項 2 に記載の外用剤。

**【請求項 4】**

前記ステロイドがプロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フランカルボン酸モメタゾン、酢酸プロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、フルオシノニド、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、ハルシノニド、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸デプロドン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンからなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の外用剤。

**【請求項 5】**

前記 D P 1 アゴニストと前記ステロイドとを、モル比 1 : 5 0 0 ~ 6 : 1 の割合で含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の外用剤。

**【請求項 6】**

B W 2 4 5 C と吉草酸ベタメタゾンとを含有し、前記吉草酸ベタメタゾンにより誘発される掻痒が抑制される、外用剤。

**【請求項 7】**

D P 1 アゴニストを用いることを特徴とする、ステロイド外用剤により誘発される掻痒の抑制方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、D P 1 アゴニストとステロイドとを含有する、外用剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

アトピー性皮膚炎、乾癬および慢性アレルギー性接触皮膚炎をはじめとする慢性掻痒性皮膚疾患の治療において、ステロイド外用剤は第一選択薬として世界中で使用されている。我が国においては、ステロイドの相対効力により 5 段階にクラス分類されており、皮膚症状の強度に応じて選択される。

**【0003】**

ステロイド外用剤の強力な抗炎症作用は早くから証明されており、皮膚疾患における炎症抑制のために広く用いられている。しかしながら、ステロイドには抗炎症作用は認められるものの、掻痒抑制作用に関する明確なエビデンスはない。非特許文献 1 には、慢性皮膚炎モデルマウスに対してステロイド外用剤を長期間使用することにより、慢性皮膚炎に伴う痒み症状が却って増悪する事が記載されている。

**【0004】**

非特許文献 2 には、ステロイドの一種であるデキサメタゾンにより、肥満細胞 ( m a s t c e l l ) におけるプロスタグランジン D<sub>2</sub> ( P G D<sub>2</sub> ) の産生が低下することが記載されている。プロスタノイドの一種である P G D<sub>2</sub> は、主として肥満細胞およびマクロファージによって産生される内因性の掻痒抑制因子である。P G D<sub>2</sub> は、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> ( P L A<sub>2</sub> ) によって膜リン脂質から放出されたアラキドン酸の代謝産物であり、シ

10

20

30

40

50

クロオキシゲナーゼ (COX) およびプロスタグランジンD合成酵素 (PGDS) 等の働きによって合成される。PGD<sub>2</sub> による掻痒抑制は、肥満細胞からのヒスタミン放出の抑制によるものと考えられている。

#### 【0005】

PGD<sub>2</sub> の受容体としては、Dプロスタノイド受容体1 (DP1) およびchemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2) の、2種類のGタンパク質共役受容体が知られており、これらの受容体を介するPGD<sub>2</sub> シグナルは、局面によって炎症を促進的にも抑制的にも働き得ることが知られている (非特許文献3)。

#### 【0006】

掻痒に関わるメディエーターは上記以外にも数多く知られてはいるものの、掻痒増悪や抑制に関わる詳細な機構は依然として不明な点も多く、メディエーターの分泌量と表現型 (掻痒増悪/抑制) とに相関性が認められない場合が多い。従って、掻痒抑制のための有効な創薬ターゲット、特にステロイドにより誘発される掻痒を抑制するために有効な創薬ターゲットは従来知られていなかった。

#### 【0007】

痒みは「掻破したいという欲望を起こさせる不快な感覚」として定義され、様々な皮膚疾患における共通の症状として現れる。痒みに伴う掻破行動は、「itch (痒み) - scratch (掻破) サイクル」として知られる痒みと掻破の悪循環を引き起こし、掻破行動に伴う表皮バリア機構の破壊とそれに続く皮膚炎症状の悪化が更なる痒みを引き起こす。本現象はアトピー性皮膚炎をはじめとする多くの慢性掻痒性皮膚疾患の遷延化の原因として知られる。従って、痒みを抑制することが多くの皮膚疾患の治療上極めて重要であると考えられているものの、掻痒を有効に抑制することは従来困難であった。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

【非特許文献1】Yamaura K et al., J Toxicol Sci. 36:395-401, 2011.

【非特許文献2】Yamaura K et al., J Toxicol Sci. 37:1127-1134, 2012.

【非特許文献3】薬学雑誌 131(1) 73-84 (2011)

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、上記事情を鑑みてなされたものであり、ステロイドにより誘発される掻痒が抑制または阻害された外用剤を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

本発明者らは、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を行った結果、DP1アゴニストを用いることにより、ステロイド誘発性の掻痒が抑制されうることを見出し、本発明の完成に至った。

#### 【発明の効果】

#### 【0011】

本発明の一側面によれば、ステロイドにより誘発される掻痒が抑制または阻害された外用剤を提供することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0012】

【図1】2, 4, 6-トリニトロ-1-クロロベンゼン (TNCB) により慢性アレルギー性接触皮膚炎を誘発したマウスにおける、ステロイド (デキサメタゾン) による抗炎症効果 (図1(A)) および掻痒増悪 (図1(B)) を示す。図1中、「Nil」はTNCB

10

20

30

40

50

B無処理群を、「溶媒対照」はTNCBおよびアセトン（溶媒）で処理した群を、また「DEX」はTNCBおよびデキサメタゾンで処理した群をそれぞれ示す。

【図2】TNCBにより慢性アレルギー性接触皮膚炎を誘発したマウスにおける、ステロイド（吉草酸ベタメタゾン（BMV））による抗炎症効果（図2（A））および掻痒増悪（図2（B））を示す。

【図3】実施例における、ステロイド（吉草酸ベタメタゾン（BMV））による抗炎症効果、およびDP1アゴニストであるBW245C（BW）がBMVの抗炎症作用に影響しない事を示す。

【図4】DP1アゴニストであるBW245C（BW）が、ステロイド誘発性の掻痒を抑制することを示す、実施例における動物実験の結果である。

10

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の一側面は、DP1アゴニストとステロイドとを含有する、外用剤に関する。本発明の別の側面は、DP1アゴニストを用いることを特徴とする、ステロイド外用剤により誘発される掻痒の抑制方法に関する。本発明によれば、ステロイドにより誘発される掻痒を抑制することができる。

【0014】

PGD<sub>2</sub>の受容体としては、Dプロスタノイド受容体1（DP1）およびchemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells（CRTH2）の、2種類のGタンパク質共役受容体が知られている。DP1は肥満細胞に多く、CRTH2はTh2細胞や好塩基球等の細胞で発現している。DP1およびCRTH2を介するPGD<sub>2</sub>シグナルは、局面によって炎症を促進的にも抑制的にも働き得ることが知られている。本発明者は、驚くべきことに、DP1アゴニストを用いることにより、ステロイドにより誘発される掻痒が抑制されることを見出した。これは、COX-2阻害作用およびHPGDS阻害作用のあるステロイドを長期間使用することによりPGD<sub>2</sub>の合成が阻害され、肥満細胞によるPGD<sub>2</sub>の産生が慢性的に低下することが、ステロイド誘発性の掻痒増悪に関係しているためではないかと推測される。なお、上記メカニズムは仮説であり、本発明の技術的範囲を制限するものではない。

20

【0015】

以下、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみに限定されない。

30

【0016】

また、本明細書において、範囲を示す「X～Y」は「X以上Y以下」を意味する。また、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温（20～25）/相対湿度40～50%の条件で測定する。

【0017】

<外用剤>

本発明の第一の側面は、DP1アゴニストとステロイドとを含有する、外用剤に関する。本発明の第一の側面によれば、ステロイドにより誘発される掻痒が抑制または阻害された低起痒性外用剤を提供することができる。また、本発明の第一の側面の好ましい実施形態は、DP1アゴニストとステロイドとを含有する、皮膚疾患治療用外用剤である。本発明の第一の側面によれば、ステロイドによって炎症を抑制しつつ、ステロイドによって増悪する掻痒をDP1アゴニストによって抑制または阻害することができる。

40

【0018】

本明細書において「DP1アゴニスト」とは、Dプロスタノイド受容体1（DP1）と相互作用し、これによってDP1を介したシグナル伝達を活性化する物質であり、完全アゴニストであると部分アゴニストであるとは問わない。

【0019】

DP1アゴニストはDP1に対する特異性が高いものが好ましく、例えば、低分子化合

50

物やタンパク質（例えば、アゴニスティック抗体）等を用いることができる。DP1とDP1アゴニストとの相互作用や、DP1を介したシグナル伝達の活性化は、当業者にとって従来公知の方法、例えばバインディングアッセイ、ELISA法、表面プラズモン共鳴現象を利用した相互作用解析システム、細胞ベースアッセイ（Cell-based assay）等により確認することができる。細胞ベースアッセイを例にとると、例えば、DP1を一過的または恒常的に発現させた哺乳類細胞（例えば、HEK293細胞等）を用い、候補となる分子で処理したことによるcAMP量の変動をELISA法により定量する等の手段により確認することができる。

#### 【0020】

DP1アゴニストは従来公知のものであっても上記の細胞ベースアッセイ等を用いたスクリーニングによって得られたものであっても良いが、好ましくはBW245C（（4S）-（3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-hydroxypropyl]-2,5-dioxo)-4-imidazolidineheptanoic acid）、SQ27986（（5Z）-7-[(1,2S,3S,4)-3-[(1E,3S)-4-Cyclohexyl-3-hydroxy-1-butenyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-5-heptenoic acid）、RS93520（4-[(1R,1,6,7Z)-2-[(S)-3-Cyclohexyl-3-hydroxy-1-propynyl]-3-hydroxybicyclo[4.2.0]octan-7-ylidene]butanoic acid）、ZK110841（（5Z,13E,15S）-9-Chloro-11,15-dihydroxy-15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentanoic acid）、ZK118182（[[4-[5R-chloro-2Z-[3R-cyclohexyl-3S-hydroxy-1R-propenyl]-3S-hydroxycyclopentyl]-2R-butenyl]oxy]-acetic acid isopropyl ester）、AS702224（Brugger Net al, The Journal of Sexual Medicine, 5(2), 344-356, 2008）、およびAL6598（2-[[[(2Z)-4-[(1R,2R,3R,5R)-5-chloro-2-[(3R)-3-cyclohexyl-3-hydroxypropyl]-3-hydroxycyclopentyl]-2-buten-1-yl]oxy]-1-methylethylester, acetic acid）からなる群から選択され、掻痒抑制活性または掻痒阻害活性の観点から、より好ましくはBW245Cである。これらのDP1アゴニストを1種単独で、または2種以上を組み合わせる用いることができる。

#### 【0021】

本発明に係る外用剤に用いられるステロイドは、皮膚疾患の治療に一般的に用いられるグルココルチコイドであり、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フランカルボン酸モメタゾン、酢酸プロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、フルオシノニド、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、アムシノニド、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸ベタメタゾン（BMV）、プロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、ハルシノニド、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸デプロドン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン（DEX）、プレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンからなる群から選択される。好ましくは、ステロイドは、吉草酸ベタメタゾン、およびデキサメタゾンからなる群から選択される。これらのステロイドを1種単独で、または2種以上を組み合わせる用いることができる。

#### 【0022】

外用剤は上記のDP1アゴニストとステロイドとが任意に組み合わせられて調製されるが、好ましくは、BW245Cと吉草酸ベタメタゾンとを含有する。BW245Cを用いる

10

20

30

40

50

ことによって、ステロイド（吉草酸ベタメタゾン）の副作用として誘発される掻痒が、効果的に抑制される。すなわち、本発明の一実施形態においては、BW245Cと吉草酸ベタメタゾンとを含有し、吉草酸ベタメタゾンにより誘発される掻痒が抑制（軽減）される、外用剤が提供される。

#### 【0023】

本発明の第一の側面に係る剤は、例えば、皮膚疾患の治療のために用いられる。本発明の第一の側面に係る剤が用いられる皮膚疾患は、皮膚炎、湿疹、痒疹または虫刺され等であり、具体的には、アトピー性皮膚炎、乾癬、慢性アレルギー性接触皮膚炎等の接触性皮膚炎、急性湿疹、慢性湿疹、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、進行性指掌角皮症、放射線皮膚炎、日光皮膚炎、痒疹、ストロフルス、固定蕁麻疹、および慢性痒疹等が例示できる。本発明に係る剤が特に好適に用いられる皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、乾癬、および慢性アレルギー性接触皮膚炎である。なお、掻痒の抑制（軽減）は、例えば、時間当たりの掻破回数が低下したことなどにより確認することができる。

10

#### 【0024】

本明細書において「治療」とは、疾患、疾患に続発する病状、または疾患にかかりやすい素因を治癒し、緩和し、軽減し、取り除き、その発症を遅延させ、予防し、または改善する目的での、疾患を有する対象への化合物の投与を意味する。

#### 【0025】

本発明に係る外用剤は、上記DP1アゴニストとステロイドとを組み合わせたものであれば特に限定はなく、本発明の効果を損なわない範囲で、皮膚疾患の治療に用いられるその他の有効成分を含んでもよい。本発明に係る剤はDP1アゴニストを含むため、COX-2阻害活性および/またはHPGDS阻害活性のある成分であっても、その他の有効成分として用いることができる。皮膚疾患の治療に用いられるその他の有効成分としては、例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、メピラミン、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、エメダスチン、エピナスチン、エバスチン、メキタジン、セチリジン、ペボタスチン、フェキソフェナジン、オロパタジン、ロタラジン、レボセチリジンおよびルパタジンのような抗ヒスタミン薬；クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ペミロラストカリウム、およびアンレキサノクスのような化学伝達物質遊離抑制薬；スプラタストのようなTh2サイトカイン阻害薬；シロミラスト、およびロフルミラストのようなホスホジエステラーゼIV阻害剤；タクロムリス、およびシクロスポリンのような免疫抑制薬；抗VCAM-1抗体、および抗ICAM-1抗体等の細胞間接着因子阻害剤；アスピリン、エテンザミド、インドメタシン、スリダク、ジクロフェナク、アンフェナク、エトドラク、ロキソニン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム、およびセレコキシブのような非ステロイド抗炎症薬（NSAID）が例示できる。これらの他の有効成分を1種単独で、または2種以上を組み合わせ用いることができる。

20

30

#### 【0026】

本発明に係る剤は、所望の製品形態に応じた製薬上許容されうる担体とともに組成物を構成してもよい。「製薬上許容されうる」とは、正しい医学的判断の範囲内で、妥当な便益/リスク比に見合っており、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応等の問題や合併症なしに、ヒトおよび動物の組織に接触しての使用に好適な、化合物、材料、組成物、および/または投薬形態を指すために使用される。

40

#### 【0027】

「製薬上許容されうる担体」とは、体の一器官または一部から体の別の器官または一部へ本発明に係る抗がん剤を運搬または輸送することに関与する液体または固体の充填剤、希釈剤、補形薬、または溶剤のような、製薬上許容されうる材料、組成物または賦形剤を意味する。製薬上許容されうる担体として機能しうる材料のいくつかを以下に例示すると、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；トウモロコシデンプンおよびバレイショデンプンのようなデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセ

50

ルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐薬ワックスのような補形薬；落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油のような油脂；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；ならびにリン酸緩衝溶液等である。

#### 【0028】

本発明に係る剤の剤形は、特に限定されず、投与経路に応じて適宜選択され得る。例えば、貼付剤、軟膏、クリーム、ゲル、パッチ、ローション、舌下剤、口腔貼付剤、エアゾール剤、または坐剤とすることができるが、好ましくは貼付剤、軟膏、クリーム、ゲル、パッチ、およびローション等の経皮的に投与される形態として製剤化される。これらの製剤は、製剤化工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。また本発明に係る薬剤は、持続性または徐放性剤形であってもよい。

10

#### 【0029】

軟膏剤を調製する場合は、本技術分野において通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、および保存剤などが必要に応じて配合され、常法により混合などにより、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、およびパラフィンなどが挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、およびパラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

20

#### 【0030】

貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、およびペーストなどを常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、レーヨン、および化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、およびポリウレタンなどのフィルムまたは発泡体シートが適当である。

#### 【0031】

本発明に係る外用剤の用量範囲は特に限定されず、含有される成分の有効性、投与形態、投与経路、疾患の種類、対象の性質（体重、年齢、病状および他の医薬の使用の有無など）、および担当医師の判断などに応じて適宜設定されうる。一般的に適当な用量は、例えば対象の体重1kgあたりDP1アゴニストおよびステロイドがそれぞれ約0.01μg～100mg程度、好ましくは約0.1μg～1mg程度の範囲であることが好ましい。上記投与量は1日1回～数回に分けて投与することができる。

30

#### 【0032】

本発明に係る外用剤に含有されるDP1アゴニストおよびステロイドの量は、当該有効成分の用量範囲や投薬の回数などにより適宜決定されうるが、たとえば、0.0002～0.2重量%のDP1アゴニストおよび0.001～0.5重量%のステロイドを含む。好ましくは、0.0005～0.05重量%のDP1アゴニストおよび0.01～0.3重量%のステロイドを含む。本発明に係る外用剤は、残部として賦形剤や上述の他の有効成分等を含み得る。

40

#### 【0033】

外用剤におけるDP1アゴニストとステロイドとの割合は、用いる薬剤や疾患の種類、重症度、掻痒の程度、投与形態、投与経路、疾患の種類、対象の性質（体重、年齢、病状および他の医薬の使用の有無など）、および担当医師の判断などに応じて適宜設定されうる。外用剤は、好ましくは、DP1アゴニストとステロイドとを、モル比1：2000～125：1の割合で含み、より好ましくはモル比1：500～6：1の割合で含む。DP1アゴニストと前記ステロイドとの割合をモル比1：500～6：1とすることで、ステロイドの抗炎症作用を維持しつつ、ステロイドによって誘発される掻痒を有効に抑制または阻害し得る。例えば、本発明の一実施形態は、BW245Cと吉草酸ベタメタゾンとをモル比1：500～6：1の割合で含有し、吉草酸ベタメタゾンにより誘発される掻痒が

50

抑制（軽減）される、外用剤である。

【0034】

本発明に係る剤が投与される対象は、例えばヒト、サル、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、モルモット、ウシ、ブタ、イヌ、ウマ、ネコ、ヤギ、ヒツジを含む哺乳動物、鳥類であるが、好ましくはヒトである。

【0035】

<治療方法等>

本発明の第二の側面は、上記DP1アゴニストを用いることを特徴とする、ステロイド外用剤により誘発される掻痒の抑制方法に関する。また、本発明の第二の側面は、ステロイド外用剤により誘発される掻痒を抑制するための、DP1アゴニストの使用でもある。本発明の第二の側面に係る方法において、DP1アゴニストはステロイド外用剤による治療期間の前に予防的に投与されても良い。または、ステロイド外用剤による治療期間において当該ステロイド外用剤と同時に、もしくはステロイド外用剤とは別途に順次投与されても良い。

10

【0036】

本発明の第三の側面は、上記DP1アゴニストを有効成分とする、ステロイド外用剤により誘発される掻痒抑制剤に関する。本明細書において「有効成分として含む」とは、所望の活性（ステロイド外用剤により誘発される掻痒抑制）を発揮するのに十分な量（すなわち、有効量）で含むことを意味する。従って、本発明の第三の側面に係る掻痒抑制剤は、DP1アゴニストのみを含有しても良いが、所望の活性を損なわない限りにおいて、製薬上許容されうる担体などとともに組成物を構成してもよい。

20

【0037】

本発明の第二の側面に係る方法および第三の側面に係る掻痒抑制剤に用いられるステロイド外用剤は、本発明の第一の側面において記載のステロイドを、当業者にとって公知の手段により外用剤に製剤化したものである。例えば、当該ステロイド外用剤は、本発明の第一の側面にかかる外用剤において説明された方法により、必要に応じて製薬上許容されうる担体とともに、貼付剤、軟膏、クリーム、ゲル、パッチ、およびローション等の経皮的に投与される形態として製剤化されたものであり得る。

【0038】

本発明の第四の側面は、上記DP1アゴニストと上記ステロイドとを用いた、皮膚疾患の治療方法に関する。

30

【0039】

本発明に係る方法は、インビボにおいて、単独でまたは他の薬剤もしくは治療法と組み合わせで行われ得る。治療上の有効量は、1回以上の投与、塗布または投薬で投与することができる。

【0040】

本発明の第五の側面は、皮膚疾患の治療のための薬剤の製造における、上記DP1アゴニスト、または上記DP1アゴニストおよび上記ステロイドの使用に関する。

【0041】

本発明の第二～第五の側面においては、上述の本発明に係る剤についての記載が適宜変更・修正されて適用され得る。治療されるべき対象は、疾患を診断するための標準的な技術によって同定され得る。

40

【実施例】

【0042】

本発明の効果を、以下の実施例および比較例を用いて説明する。ただし、本発明の技術的範囲が以下に制限されるわけではない。

【0043】

<参考例1>

2, 4, 6 - トリニトロ - 1 - クロロベンゼン（TNCB）により慢性アレルギー性接触皮膚炎を誘発したマウスにおける、ステロイド（デキサメタゾン）による抗炎症効果と

50



搔痒増悪を検討した。

#### 【0044】

##### (動物実験)

全ての動物試験は、国立大学法人千葉大学動物実験実施規程に従って行われた。BALB/cマウス(6週令、メス)は日本SLC株式会社(静岡、日本)より購入し、照明(明期07:00~19:00)、温度(24℃)が管理された環境下にて、水および飼料を自由摂取させて飼育した。感作前日に腹部の体毛を刈り取った。なお、各群あたり7匹のマウスを用いた。

#### 【0045】

TNCBの繰り返し塗布開始日を0日目(感作から7日後)とし、-7日目に、毛刈りを行ったマウスの腹部に対して100μlのTNCB溶液(1.0%(w/v)アセトン溶液)を単回経皮暴露し、マウスを感作した。なお、TNCBは東京化成工業株式会社より購入した。その後、第0日目から第46日目まで、中1~2日のペース(週3回)で、1.0%(w/v)TNCB溶液を10μl/耳介となるようにマウスの両耳に塗布した。

10

#### 【0046】

第14日目から46日目にかけて、デキサメタゾン溶液(0.03%(w/v)アセトン溶液)(図1中、「DEX」群)またはアセトン(図1中、「溶媒対照」群)を、TNCBを塗布する日はその30分前に、10μl/耳介となるようにマウスの両耳に連日塗布した。なお、デキサメタゾンはSigma Chemical(セントルイス、米国)より購入した。

20

#### 【0047】

比較のため、第0日目から第46日目までTNCB塗布を行わず、第14日目から46日目にかけて10μl/耳介となるようにマウスの両耳にアセトンを連日塗布した群(図1中、「Nil」群)を設定した。

#### 【0048】

耳介厚さは、TNCB塗布から24時間後、マイクロメーター(株式会社ミットヨ製)を用いて行った。耳介厚さは両耳の平均値として算出した。

#### 【0049】

第11日目、32日目、37日目および46日目において、TNCB塗布直後から2時間、搔破回数を測定した。MicroAct(株式会社ニューロサイエンス製)を用いて搔破回数を自動測定し、搔痒を評価した。

30

#### 【0050】

##### (結果)

図1に示すように、TNCBの塗布によって炎症が惹起され、デキサメタゾンの連日投与によって炎症が抑制された(図1(A))。一方、デキサメタゾンの長期投与によって搔破回数が上昇したことから(図1(B))、デキサメタゾンによって搔痒が誘発されたものと判断された。統計解析は、StatLight(Yukms株式会社製)を用いて行った。 $p < 0.05$ の場合、統計上有意であるとみなした。図1中、値は平均±SEMを表す(\* $p < 0.05$ (対溶媒対照):Dunnett's多重比較)。

40

#### 【0051】

##### <参考例2>

TNCBにより慢性アレルギー性接触皮膚炎を誘発したマウスにおける、ステロイド(吉草酸ベタメタゾン(BMV))による搔痒増悪を検討した。

#### 【0052】

##### (動物実験)

参考例1と同様に感作したマウスを、第0日目から第51日目まで、中1~2日のペース(週3回)で、1.0%(w/v)TNCB溶液を10μl/耳介となるようにマウスの両耳に塗布した(図2中、TNCB+)。なお、各群あたり4~6匹のマウスを用いた。

50

## 【 0 0 5 3 】

第 1 4 日目から 5 1 日目にかけて、吉草酸ベタメタゾン（BMV）（0.01%（w/v）アセトン溶液）（図 2 中、BMV+）またはアセトン（図 2 中、BMV-）を、TNCB を塗布する日はその 30 分前に、10  $\mu$  l / 耳介となるようにマウスの両耳に連日塗布した。なお、吉草酸ベタメタゾンは和光純薬工業株式会社より購入した。また、比較のため、上記飼育期間中、TNCB 塗布を行わない正常マウス（図 2 中、TNCB-）でも同様に、BMV 連日塗布群およびアセトン連日塗布群を設定した。

## 【 0 0 5 4 】

第 9 日目、1 6 日目、2 3 日目、3 7 日目、4 4 日目および 5 1 日目において、TNCB 塗布後 2 時間、掻破回数を測定した。

10

## 【 0 0 5 5 】

上記以外は参考例 1 と同様に、試験を行った。

## 【 0 0 5 6 】

（結果）

図 2 に示すように、TNCB の塗布によって炎症が惹起され、吉草酸ベタメタゾンの連日投与によって炎症が抑制された（図 2（A））。TNCB 塗布を行った試験区においては、吉草酸ベタメタゾンの長期投与によって掻破回数が上昇したことから（図 2（B））、吉草酸ベタメタゾンによって掻痒が誘発されたものと判断された。図 2 中、値は平均  $\pm$  SEM を表す（\*  $p < 0.05$ （対 TNCB）：Dunnett's 多重比較）。

20

## 【 0 0 5 7 】

一方、正常マウス（TNCB 塗布を行っていないマウス）においては、吉草酸ベタメタゾン投与群においても掻破回数は上昇しなかった。従って、ステロイドが掻痒を増悪するメカニズムは、内因性の掻痒抑制因子の産生抑制に起因するものと推測された。

## 【 0 0 5 8 】

< 実施例 >

TNCB により慢性アレルギー性接触皮膚炎を誘発したマウスにおける、ステロイド（吉草酸ベタメタゾン（BMV））誘発性の掻痒増悪に対する、DP1 アゴニスト（BW245C）の掻痒抑制効果を検討した。

## 【 0 0 5 9 】

（動物実験）

30

第 1 6 日目から 5 1 日目にかけて、吉草酸ベタメタゾン（BMV）（0.01%（w/v）アセトン溶液）（図 3、4 中、BMV+）またはアセトン（図 3、4 中、BMV-）を、TNCB を塗布する日はその 30 分前に、10  $\mu$  l / 耳介となるようにマウスの両耳に連日塗布した。DP1 アゴニスト（BW245C、BW）は、0.01%（w/v）吉草酸ベタメタゾン溶液に、終濃度 50  $\mu$  M となるように添加して調製し、第 4 1 日目から 5 1 日目にかけて 10  $\mu$  l / 耳介となるように、BMV と共にマウスの両耳に連日塗布した（図 3、4 中、BW+）。なお、BW245C はサンタクルス社（テキサス州、米国）より購入し、各群あたり 6 匹のマウスを用いた。

## 【 0 0 6 0 】

第 4 9 日目において、TNCB 塗布後 2 時間、SCLABA（登録商標）- Real（株式会社ノベルテック製、兵庫県、日本）を用いて掻破回数を測定した。

40

## 【 0 0 6 1 】

上記以外は参考例 2 と同様に、試験を行った。

## 【 0 0 6 2 】

（結果）

図 3 に示す通り、TNCB の塗布によって炎症が惹起され、吉草酸ベタメタゾンの連日投与によって炎症が抑制された。

## 【 0 0 6 3 】

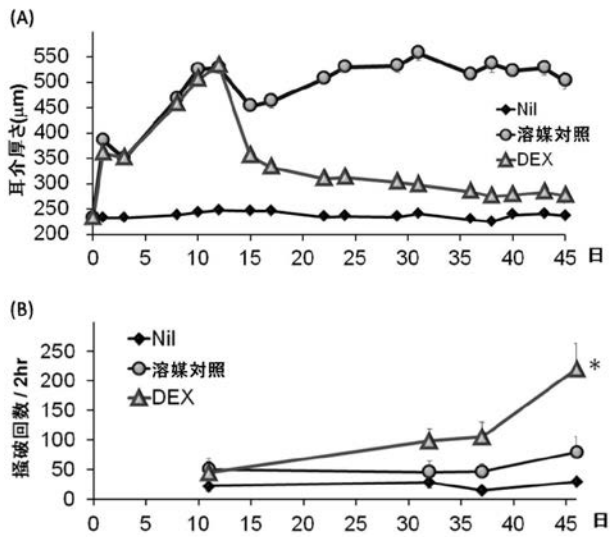
図 4 に示す通り、デキサメタゾンの長期投与によって掻破回数が上昇した。また、BW245C を投与した群は、掻破回数が極めて少なかった。

50

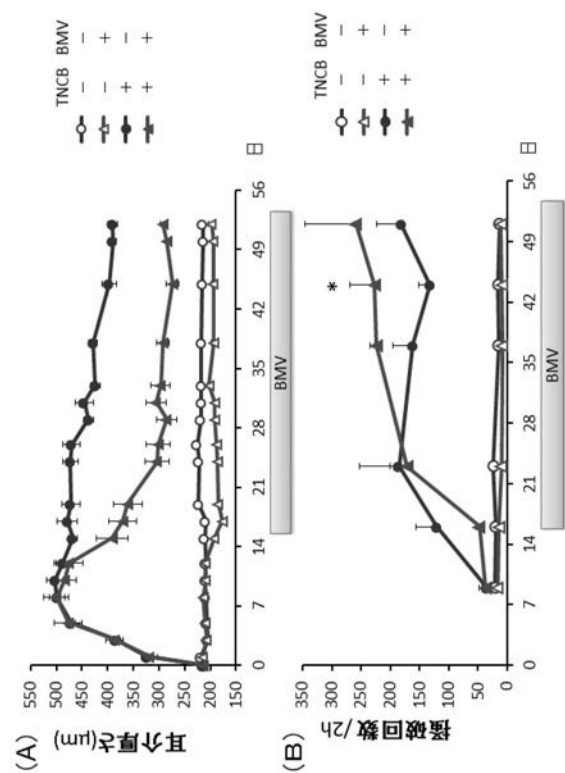
【 0 0 6 4 】

図 3、4 中、値は平均  $\pm$  S E M を表す ( \*  $p < 0.05$  ( 対 T N C B ) ; \* \*  $p < 0.01$  ( 対 T N C B + B M V ) : T u k e y - k r a m e r 検定 )。

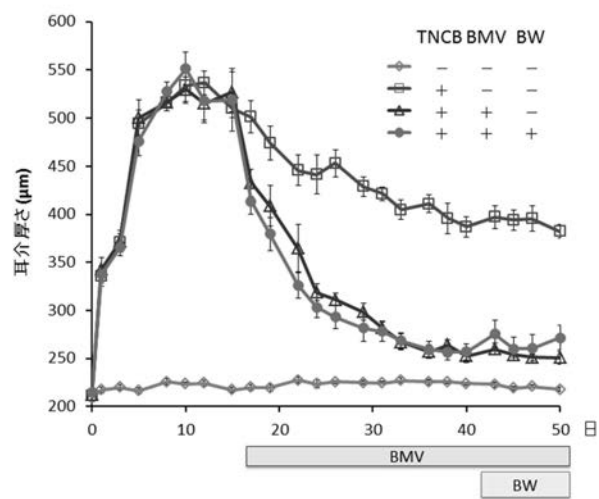
【 図 1 】



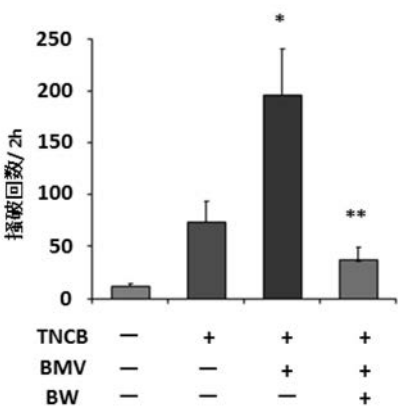
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/573 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/573	
<b>A 6 1 P 17/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/04	
<b>C 0 7 D 233/78 (2006.01)</b>	C 0 7 D 233/78	

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC38 DA08 DA10 MA02 MA04 MA63 NA06 ZA89  
ZB11