(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-522056
(P2006-522056A)
(43)公表日　平成18年9月28日(2006.9.28)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C084
A61K 31/706	(2006.01)	A61K	31/706	4C086
A61K 31/635	(2006.01)	A61K	31/635	4C206
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496	
A61K 31/5383	(2006.01)	A61K	31/5383	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 14 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-504963 (P2006-504963)
(86)(22)出願日　平成16年4月2日 (2004.4.2)
(85)翻訳文提出日　平成17年11月2日 (2005.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/003510
(87)国際公開番号　WO2004/087143
(87)国際公開日　平成16年10月14日 (2004.10.14)
(31)優先権主張番号　0307862.3
(32)優先日　平成15年4月4日 (2003.4.4)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(72)発明者　マキシミリアン・グラスベルガー
オーストリア、アー－１０４０ヴィーン、シャウムブルガーガッセ１２／７番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗菌剤と組合せたマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤を含んでなる組成物

(57)【要約】
３３－エピクロロ－３－デスオキシアスコマイシンなどのマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と、スルファサラジン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エリスロマイシンまたはゲンタマイシンなどの抗菌剤の、高い適合性を有するかまたは相乗的な組合せを、要すればさらなる薬学的に活性な薬剤、とりわけレチノイドと一緒に、提供する。それは、特に、例えばアトピー性、接触性および脂漏性皮膚炎、湿疹、乾癬、座瘡、酒さ、ポストピール、皮膚熱傷、そう痒症もしくはＩＢＤなどの、例えば細菌感染が関与しているかまたは細菌感染が疑われるかもしくは予期される状態の処置、および、または、例えば、皮膚における細菌定着が役割を演ずるかまたは細菌定着が疑われるかもしくは予期される状態における免疫調節または免疫抑制に、および菌耐性の状態に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗菌剤と組合せたかまたは混合したマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤を、少なくとも１種の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含んでなる、医薬組成物。
【請求項２】
スルファサラジン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エリスロマイシンまたはゲンタマイシンと組合せたかまたは混合した３３－エピクロロ－３３－デスオキシアスコマイシンを含んでなる、請求項１記載の組成物。
【請求項３】
細菌感染が関与しているかまたは細菌感染が疑われるかもしくは予期される疾患の処置の、または、細菌定着が役割を演ずるかまたは細菌定着が疑われるかもしくは予期される状態における、または菌耐性の状態における免疫調節または免疫抑制の、かかる感染または状態に罹患しているかまたは危険がある被験者における方法であって、高い適合性を有するかまたは相乗的有効量の請求項１記載の組成物を共投与することを含んでなる、方法。
【請求項４】
マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と、少なくとも１種の薬学的に許容される希釈剤または担体と組合せたかまたは混合した抗菌剤を混合することを含む、請求項１記載の組成物を製造する方法。
【請求項５】
使用のための説明書と共に、個別の単位用量剤形でマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤および抗菌剤を含んでなる、キット。
【請求項６】
レチノイドである薬学的に活性な薬剤をさら含む、請求項１または２記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、特に、皮膚疾患の処置における使用のための医薬組成物に関する。本発明は、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤および抗菌剤を含む医薬組成物に関する。
【０００２】
マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤および免疫抑制剤は、驚くべきことに、抗菌剤と組合せて使用したとき高い適合性を有するかまたは相乗的にも作用し得、結果として、有益な効果、とりわけ抗菌活性が、高く保たれるが負の相互作用がない投与量での共投与にて見られることが明らかとなった。
【０００３】
故に、本発明は、抗菌剤と混合したかまたは組合せたマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤を含む新規の医薬組成物に関し、それを以下に簡単に「本発明の組成物」と称する。
【０００４】
マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤とは、本明細書にて、ラクトンまたはラクタム部分を含む大環状化合物構造を有するＴ細胞免疫調節剤またはＴ細胞免疫抑制剤であると解される。それは、好ましくは、少なくともいくらかのＴ細胞免疫調節活性または免疫抑制活性を有し、抗炎症活性などのさらなる薬学的特性を付随的に、または優位に有していても良い。
【０００５】
抗菌剤とは、本明細書にて、病原菌、すなわち動物、とりわけヒトにて疾患を引き起こし得る原核微生物、に対する薬剤であると解される。
【０００６】

本発明の組成物は、例えば経口もしくは静脈内など全身的使用に、または局所的使用に適用され得る；好ましくは、それらは局所的使用に適用される。それらは、その中に包含された特定の活性薬剤の既知の適応症に有用である。それらは特に、アトピー性、接触性および脂漏性皮膚炎、湿疹、乾癬、座瘡、酒さ、ポストピール（post-peel）、皮膚熱傷、そう痒症もしくは炎症性腸疾患(IBD)などの、要すれば炎症成分または炎症性合併症を伴う、細菌が関連する疾患、または菌耐性の状態にて用いられる。

【０００７】

適当なマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤とは、例えばＦＫＢＰ１２結合カルシニューリン阻害剤またはマイトジェン活性化キナーゼ調節剤もしくは阻害剤であり、具体的にはアスコマイシンまたはラパマイシンである。好ましくは、アスコマイシン、とりわけ抗炎症性のアスコマイシン誘導体である。前記マクロライドは、好ましくは、少なくともいくらかのカルシニューリンまたはマイトジェン活性化キナーゼの調節活性または阻害活性を有しており、抗炎症活性などのさらなる薬学的特性を付随的にまたは優位に有していても良い。例えばアスコマイシンなどの、同じ構造クラスの他のメンバーと比較してより長期の作用活性を有する化合物、例えば、ゆっくりと不活性な産物に代謝分解される化合物が好ましい。

【０００８】

アスコマイシンまたはラパマイシンとは、アスコマイシンまたはラパマイシ自体、またはその誘導体と解される。アスコマイシンまたはラパマイシン誘導体は、親化合物のアンタゴニスト、アゴニストまたは類似体であると解され、それらは基本構造を保持し、そして少なくとも１種の生物学的特性、例えば親化合物の免疫学的特性を調節する。

【０００９】

「抗炎症性アスコマイシン誘導体」とは、本明細書中にて、例えばアレルギー性接触性皮膚炎の動物モデルにおいて明確に抗炎症活性を示すが、全身性免疫応答の抑制においては低い能力のみを有し、すなわち、アレルギー性接触性皮膚炎のマウスモデルでの局所投与にて約０．０４％（ｗ／ｖ）濃度以下の最小有効量（ＭＥＤ）を有するが、同種腎臓移植のラットモデルでの経口投与におけるその効果は、タクロリムス（ＭＥＤ　１４ｍｇ／ｋｇ）よりも少なくとも１０倍低いものである、アスコマイシン誘導体と定義される（Meingassner, J.G.ら、 Br. J. Dermatol. 137 [1997] 568－579; Stuetz, A. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 20 [2001] 233－241）。かかる化合物は、好ましくは親油性である。

【００１０】

適当なアスコマイシンは、例えばＥＰ　１８４１６２、ＥＰ　３１５９７８、ＥＰ　３２３０４２、ＥＰ　４２３７１４、ＥＰ　４２７６８０、ＥＰ　４６５４２６、ＥＰ　４７４１２６、ＷＯ　９１／１３８８９、ＷＯ　９１／１９４９５、ＥＰ　４８４９３６、ＥＰ　５２３０８８、ＥＰ　５３２０８９、ＥＰ　５６９３３７、ＥＰ　６２６３８５、ＷＯ　９３／５０５９およびＷＯ　９７／８１８２に記載されており；

特に：

－アスコマイシン；

－タクロリムス（ＦＫ５０６；プログラフ（Ｐｒｏｇｒａｆ）（登録商標））；

－イミダゾリルメトキシアスコマイシン（ＷＯ　９７／８１８２の実施例１および式Ｉの化合物）；

－３２－Ｏ－（１－ヒドロキシエチルインドール－５－イル）アスコマイシン（Ｌ－７３２５３１）（Transplantation 65 [1998] 10－18、18－26、11頁、図１）；および

－（３２－デスオキシ，３２－エピ－Ｎ１－テトラゾリル）アスコマイシン（ＡＢＴ－２８１）（J.Invest.Dermatol. 12 [1999] 729－738、730頁、図１）；

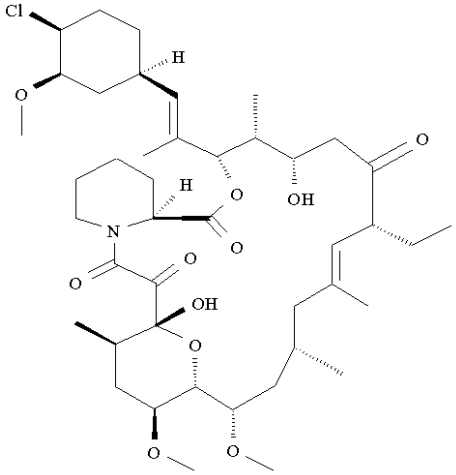
好ましくは：

－｛１Ｒ，５Ｚ，９Ｓ，１２Ｓ－［１Ｅ－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）］，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ，１８Ｅ，２１Ｓ，２３Ｓ，２４Ｒ，２５Ｓ，２７Ｒ｝－１７－エチル－１，１４－ジヒドロキシ－１２－［２－（４－ヒドロキシ－３－メトキシシクロヘキシル）－１－メ

チルビニル］－２３，２５－ジメトキシ－１３，１９，２１，２７－テトラメチル－１１，２８－ジオキサ－４－アザトリシクロ［２２．３．１．０（４，９）］オクタコス－５，１８－ジエン－２，３，１０，１６－テトラオン（ＥＰ６２６３８５の実施例８）（以下に「５，６－デヒドロアスコマイシン」として示す）；
－｛１Ｅ－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）］１Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ，９Ｒ，１０Ｅ，１３Ｓ，１５Ｓ，１６Ｒ，１７Ｓ，１９Ｓ，２０Ｓ｝－９－エチル－６，１６，２０－トリヒドロキシ－４－［２－（４－ヒドロキシ－３－メトキシシクロヘキシル）－１－メチルビニル］－１５，１７－ジメトキシ－５，１１，１３，１９－テトラメチル－３－オキサ－２２－アザトリシクロ［１８．６．１．０（１，２２）］ヘプタコス－１０－エン－２，８，２１，２７－テトラオン（ＥＰ５６９３３７の実施例６ｄおよび７ｌ）（以下に「ＡＳＤ７３２」として示す）；

【００１１】

そして、とりわけ、
－ピメクロリムス（ＩＮＮ推薦）（ＡＳＭ９８１；エリデル（Ｅｌｉｄｅｌ）（商標））、すなわち
式Ｉ
【化１】



で示される、｛［１Ｅ－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）］１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ，１８Ｅ，２１Ｓ，２３Ｓ，２４Ｒ，２５Ｓ，２７Ｒ｝－１２－［２－（４－クロロ－３－メトキシシクロヘキシル）－１－メチルビニル］－１７－エチル－１，１４－ジヒドロキシ－２３，２５－ジメトキシ－１３，１９，２１，２７－テトラメチル－１１，２８，ジオキサ－４－アザトレシクロ［２２．３．１．０（４，９）］オクタコス－１８－エン－２，３，１０，１６－テトラオン（ＥＰ４２７６８０の実施例６６ａ）（以下に「３３－エピクロロ－３３－デスオキシアスコマイシン」として示す）
である。

【００１２】

適当な抗炎症性アスコマイシン誘導体は、例えば：（３２－デスオキシ－３２－エピ－Ｎ１－テトラゾリル）アスコマイシン（ＡＢＴ－２８１）；５，６－デヒドロアスコマイシン；ＡＳＤ　７３２；およびピメクロリムスである。

適当なラパマイシンは、例えば米国特許番号第３’９２９’９９２号、ＷＯ ９４／９０１０および米国特許番号第５’２５８’３８９号記載のもの、好ましくはシロリムス（ラパマイシン；ラパミュン（Ｒａｐａｍｕｎｅ）（登録商標））およびエベロリムス（ＲＡＤ００１；セルチカン（Ｃｅｒｔｉｃａｎ）（登録商標））である。

【００１３】

特に好ましいマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤は、ピメクロリムスである；それは、別段の記載がない限り遊離型である。

【００１４】
適当な抗菌剤は、例えば：
－サリチル酸またはサリチル酸誘導体：例えば、４－アミノサリチル酸（Ａｐａｃｉｌ（登録商標））または５－アミノサリチル酸（メサラミン；メサラジン；アサコール（Ａｓａｃｏｌ）（登録商標））またはその誘導体、例えばオルサラジン（ｏｌｓａｌａｚｉｎ）（メサラミンの二量体；５，５’アザビス[サリチル酸])またはスルファサラジン（５－[ｐ－（２－ピリジルスルファモイル)フェニラゾ]サリチル酸；アザルフィジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ）（登録商標））など；
－スルファセタミドまたはスルファジアジンなどのスルホンアミド；
－抗生物質：例えば、
ａ）ペニシリン、例えばペニシリン自体またはクロキサシリン；
ｂ）アモキシシリン；テトラサイクリン、例えばテトラサイクリン自体、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリンまたはミノサイクリン；またはセファロスポリン、例えばセフタジジムまたはＷＯ ９６／３５６９２、ＷＯ ９８／４３９８１およびＷＯ ９９／４８８９６に記載のセファロスポリン；
ｃ）シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシンまたはロメフロジサシンなどのキノロン；
ｄ）エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質；
ｅ）クリンダマイシン；
ｆ）クロラムフェニコールまたはアジダムフェニコール（ａｚｉｄａｍｆｅｎｉｃｏｌ）（ロイコマイシンＮ（Ｌｅｕｋｏｍｙｃｉｎ Ｎ）（登録商標））；または、
ｇ）ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシンまたはトブラマイシンなどのアミノグリコシド；
ｈ）ナタマイシンなどのポリエン（polyene）；
ｉ）ムピロシン（シュードモニック酸（pseudomonic acid）Ａ）などのシュードモニック酸；
ｊ）セフロキシム；
ｋ）ＷＯ ９８／０７７４５に記載のオミガナン（omiganan）（ＭＢＩ ５９４；ＭＢＩ ２２６）；または、
ｌ）プレウロムチリン（pleuromutilin）；
－フシジン酸（ラマイシン（ramycin））およびその誘導体；
－メトロニダゾール；または、
－バシトラシン（batracin）、ポリミキシン、例えばポリミキシンＢ、またはチロトリシンなどのポリペプチド・グリコペプチド；
であり、

【００１５】
好ましくは、サリチル酸誘導体、ペニシリン、キノロン、マクロライド系抗生物質またはアミノグリコシド；とりわけスルファサラジン、ペニシリン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エリスロマイシンまたはゲンタマイシン；とりわけスルファサラジン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エリスロマイシンまたはゲンタマイシン；さらにより好ましくは、シプロフロキサシンまたはエリスロマイシンである。それは、例えば、ストレプトコッカスおよびスタフィロコッカスなどのグラム陽性菌、またはシュードモナス（Pseudomonas）、大腸菌（Escherichia）、腸内細菌（Enterobacter）、クレブシエラ菌、モラクセラ菌および腸球菌（Enterococcus）などのグラム陰性菌に対して活性である。

【００１６】
本発明の組成物の下位集団には、抗菌剤、とりわけ（other than）以下の抗菌剤を単独かまたはいくつかの集合で組合せたかまたは混合したマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤、好ましくは上記の抗炎症性アスコマイシン誘導体、とりわけピメクロリムス、が含まれる：
－抗生物質；および／または

－上記のグループａ）および／またはグループｂ）の抗生物質；および／または
－上記のグループｃ）のキノロン系抗生物質；および／または
－エリスロマイシン；および／または
－クロラムフェニコール；および／または
－スルファサラジン；および／または
－シプロフロキサシン；および／または
－オフロキサシン；および／または
－メトロニダゾール；および／または
－テトラサイクリン系抗生物質；および／または
－サリチル酸および／またはサリチル酸誘導体；および／または
－ゲンタマイシン；および／または
－バシトラシン。

【００１７】

病変部における障害のある皮膚が、細菌定着を増進し得、そして細菌感染が、炎症を増進し得る。一方または両方の成分が、ある程度の固有の抗炎症活性を有する本発明の組成物は、炎症を伴う状態の処置における使用に好ましい。抗菌剤と組合せたアスコマイシンを含む組成物、とりわけスルファサラジン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、エリスロマイシンまたはゲンタマイシンと組合せた３３－エピクロロ－３３－デスオキシアスコマイシンが特に好ましい。炎症性状態とは、例えばアトピー性、接触性または脂漏性皮膚炎、湿疹、乾癬、座瘡、酒さ、ポストピール、皮膚熱傷、そう痒症もしくはＩＢＤ（炎症性腸疾患）などである。

【００１８】

本明細書に用いる「処置」には、予防、すなわち予防的処置ならびに治療的処置が含まれる。

【００１９】

抗菌活性は、例えばNational Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 13 (1993) (No. 25)、文献Ｍ７－Ａ３、第３版、または嫌気性細菌についての文献Ｍ１１－Ａ３によるインビトロでの寒天希釈試験（Agar Dilution Test）にて決定される。

【００２０】

相乗効果を、例えば、Chouらの、Transpl. Proc. 26 (1994) 3043に記載のような、２個の薬剤間のメカニズムの差異を補正するための相互作用項（interaction term）を用いて、Berenbaum, Clin. Exp. Immunol. 28 (1977) 1に記載のように測定する。相乗効果指数を、以下のように測定する：

【数１】

$$\frac{\text{Aの用量}}{A_E} + \frac{\text{Bの用量}}{B_E} + \frac{(\text{Aの用量}) \times (\text{Bの用量})}{A_E \times B_E}$$

ここで、化合物ＡおよびＢの用量とは、特定の組合せに用いたものを示し、A_EおよびB_Eは、ＡおよびＢそれぞれが同等の効果を与える個別の用量である。結果が１未満であるとき、相乗効果がある；結果が１であるとき、相加効果がある；結果が１より大きいとき、ＡとＢは、アンタゴニストである。Ａ／A_Eの用量対Ｂ／B_Eの用量のアイソボログラムのプロッティングにより、最大相乗効果の組合せを決定することができる。その後、アイソボログラムに沿った相乗効果用量、とりわけ最大相乗効果の点またはその近辺での２個の組成物の重量の比率として表される相乗効果比率を用いて、最適な相乗効果比率の２個の化合物を含む製剤を決定することができる。

【００２１】

活性を、例えば前記組成物の個々の化合物の活性を試験するための既知の分析モデルにて決定することができる。

【００２２】

適当な動物分析モデルは、例えば、Infect. Immunol. 44 (1992) 2636－2640；Antimicrob. Agents Chemother. 44 (2000) 255－260；JAC 42 (1998) 257－260；JAC 49 (2002) 455－465；およびInfect. Immunol. 68 (2000) 2880－2887に記載のとおりである。

【００２３】

本発明はまた、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤、例えばピメクロリムスまたは５，６－デヒドロアスコマイシン、および抗菌剤、例えばシプロフロキサシンまたはエリスロマイシンを、高い適合性または相乗的有効量で、共投与することに関する産物および方法、例えば：

－細菌感染が関与しているかまたは細菌感染が疑われるかもしくは予期される疾患の処置または予防の、または、細菌定着が役割を演ずるかまたは細菌定着が疑われるかもしくは予期される状態における、または菌耐性の状態における免疫調節または免疫抑制の、かかる感染または状態に罹患しているまたは危険のある被験者における方法であって、高い適合性を有するかまたは相乗的有効量の本発明の組成物を共投与することを含んでなる、方法；

－抗菌剤と一緒に相乗的有効量で共投与するための医薬の製造における、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤の使用；

－マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と一緒に相乗的有効量で共投与するための医薬の製造における、抗菌剤の使用；

－マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤および抗菌剤を、個別の単位投与量剤形（好ましくは、その単位投与量剤形は、相乗的有効量での成分化合物の投与に適する）で、使用のための取扱説明書と一緒に含み、要すれば成分化合物の投与のコンプライアンスを上昇させるさらなる手段、例えばラベルまたは図面を含んでいてよい、キット；

－抗菌剤との共投与を容易にするために使用される医薬的キットの製造における、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤の使用；

－マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤との共投与を容易にするために使用される医薬的キットの製造における、抗菌剤の使用；

－同時、個別または連続的な使用のための、好ましくは相乗的有効量での、例えば、細菌感染の処置もしくは予防、または、細菌性のまたは疑われるかもしくは予期される細菌定着が関与する状態における免疫調節または免疫抑制のための、組合せた医薬製剤としてのマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤および抗菌剤；

－例えば、細菌感染の処置もしくは予防における使用、または、細菌性のまたは疑われるかもしくは予期される細菌定着が関与する状態、または菌耐性の状態における免疫調節または免疫抑制のための、例えば相乗的有効量で、少なくとも１種の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、抗菌剤と組合せたかまたは混合したマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤を含む、医薬組成物；そして、

－マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と、少なくとも１種の薬学的に許容される希釈剤または担体と組合せたかまたは混合した抗菌剤を混合することを含む、本発明の組成物の製造方法、

を提供する。

【００２４】

「相乗的有効量」とは、関連する適応症についてのそれぞれの有効投与量を個々に下回るが、例えば上記に計算したような相乗効果比率での共投与にて薬学的に活性である、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤の量および抗菌剤の量を意味する。さらに、「相乗的有効量」とは、相当する適応症のためのそれぞれの有効投与量と個々に等しく、相加効果を上回る結果を生じる、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤の量および抗菌剤の量を意味し得る。

【００２５】

存在するマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤のモル量は、抗菌剤の量と同じくらいからかなり少なく、好ましくは半分くらいかまたは半分以下である。故に、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と抗菌剤の相乗効果比率は重量で、約１

０：１から約１：５０が適当であり、好ましくは約５：１から約１：２０、より好ましくは約１：１から約１：１５、例えば約１：１２である。

【００２６】

本発明の組成物は、自由な組合せで投与され得るか、または前記薬剤は、患者に対して利便性を大いに高める固定された組合せの製剤で投与され得る。

【００２７】

前記化合物の絶対的な用量は、多数の因子、例えば個体、投与経路、所望の持続時間、活性物質の放出速度ならびに処置する状態の性質および重症度に依存して変化するであろう。例えば、必要な活性物質の量およびその放出速度は、血漿中の特定の活性物質の濃度が、治療効果に対して許容されるレベルでいつまで残っているかを測定する、公知のインビトロおよびインビボ技術を基に決定され得る。

【００２８】

例えば、アトピー性皮膚炎または座瘡、または細菌感染症または細菌感染が疑われるかもしくは予期される疾患の予防および処置にて、維持投与量の約２－３倍の初期投与量を投与するのが適当であり、続いて維持投与量の約２－３倍の日用量を１～２週間の期間投与し、そしてその後、前記用量を１週間に約５％の割合で漸減し、維持投与量にする。一般に、大型動物、例えばヒトにおけるアトピー性皮膚炎または座瘡または細菌性疾患の予防および処置における使用のための経口投与にて、３３－エピクロロ－３３－デスオキシアスコマイシンおよび抗菌剤、例えばシプロフロキサシンの相乗的有効量は、上記のような相乗的効果率にて、３３－エピクロロ－３３－デゾキキシアスコマイシンの量が約２ｍｇ／ｋｇ／日以下、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日から約２ｍｇ／ｋｇ／日、好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ／日と、シプロフロキサシンなどの抗菌剤を約５０ｍｇ／ｋｇ／日、例えば、約０．２５ｍｇ／ｋｇ／日から約５０ｍｇ／ｋｇ／日、好ましくは約２．５ｍｇ／ｋｇ／日で組合せるかまたは共投与する。故に、これらの化合物の経口共投与のための適当な単位用量剤形は、約０．５ｍｇから約１００ｍｇ、好ましくは約３ｍｇから約３０ｍｇの３３－エピクロロ－３３－デスオキシアスコマイシン、および約０．１ｍｇから約１０ｍｇ、好ましくは約１ｍｇから約３ｍｇの抗菌剤を含み得る。経口投与のための日用量は、好ましくは単一用量で摂取するが、一日に２回、３回または４回の用量に分けて良い。静脈内投与について、有効投与量は、経口投与に必要な量よりも少なく、例えば、経口投与量の約５分の１である。

【００２９】

「共投与」とは、経口投与により、例えば、両化合物が胃腸管内で同時に存在するようにするために、一緒にまたは実質的に同時に、例えば１５分以内かまたはそれ以下で、同じビヒクルかまたは別々のビヒクルのどちらかで、本発明の組成物の成分を投与することを意味する。好ましくは、前記化合物は、固定された組合せとして投与される。

【００３０】

本発明は主に、２個のみの薬学的に活性な成分の組合せまたは混合を検討しているが、本発明の目的と相反しない限りは、さらなる活性薬剤、例えば、１個のさらなる活性薬剤の存在を除外するものではない。

【００３１】

組合せまたは混合のためのかかるさらなる薬学的に活性な成分としては、レチノイドが好ましい：

適当なレチノイドは、例えば：

－アシトレチン[エトレチン；（オール－Ｅ）－９－（４－メトキシ－２，３，６－トリメチルフェニル）－３，７－ジメチル－２，４，６，8－ノナ－テトラエン酸；ソリアタン（Ｓｏｒｉａｔａｎｅ）（登録商標）]；

－β－カロテン（カロタベン（Ｃａｒｏｔａｂｅｎ）（登録商標）；プロビタミンＡ）；

－エトレチナート［（オール－Ｅ）－９－（４－メトキシ－２，３，６－トリメチルフェニル）－３，７－ジメチル－２，４，６，８－ノナテトラエン酸エチルエステル］；

－イソトレチノイン（アキュテイン（Ａｃｃｕｔａｎｅ）（登録商標）；ロアクタン（Ｒ

ｏａｃｃｕｔａｎｅ）（登録商標））；
－モトレチニド[タスマデルム（Ｔａｓｍａｄｅｒｍ）（登録商標）；（オール－Ｅ）－Ｎ－エチル－９－（４－メトキシ－２，３，６－トリメチルフェニル）－３，７－ジメチル－２，４，６，８－ノナテトラエンアミド]；
－レチナール（レチンアルデヒド；レチネン；ビタミンＡ アルデヒド）；
－レチノイン酸（ビタミンＡ酸；トレチノイン）；
－レチノール（ビタミンＡ；レチノール（Retinol）（登録商標））；
－レチノールパルミチン酸；
－タミバロテン；
－アダプレネ（adapalene）(ロラック（Ｌｏｒａｃ）（登録商標）；ジフェリン（Ｄｉｆｆｅｒｉｎ）（登録商標））；
－アリトレチノイン；または、
－タザロテン（tazarotene）(ゾラック（Ｚｏｒａｃ）（登録商標）；タゾラック（Ｔａｚｏｒａｃ）（登録商標）；合成アセチレン酸レチノイド）；
好ましくは、エトレチナート、イソトレチノインまたはタザロテン；とりわけイソトレチノインまたはタザロテンである。

【００３２】
本発明の組成物には、いかなる常套的な経路による投与にも適する組成物が含まれ、特に経腸的投与、例えば、飲料用の溶液、錠剤またはカプセルの形態で経口的に、または例えば、注射用溶液または懸濁液の形態で非経腸投与のどちらか；または、例えば、皮膚または粘膜の炎症性または細菌性状態の処置のための、例えば、それぞれの成分の重量が約０．１％から約４％の濃度の、とりわけ浸透促進物質と組合せてかまたは混合した、例えば、皮膚用クリーム、軟膏、点耳液、ムース、シャンプー、溶液、ローション、ジェル、エマルジェルまたは類似の製剤の形態で局所的に、ならびに、例えば、眼用クリーム、ジェルまたは点眼調製液の形態での眼投与、肺および気管の炎症性または細菌性のまたは疑われるかもしくは予期される細菌性状態の処置のための、例えば吸入可能組成物の形態での投与、および、例えば、膣錠の形態の粘膜投与に適する組成物が含まれる。

【００３３】
本発明の組成物としては、相乗効果比率でマクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤および抗菌剤を含む、エマルジョン、マイクロエマルジョン、エマルジョン前濃縮物またはマイクロエマルジョン前濃縮物または固溶体、とりわけ油中水マイクロエマルジョン前濃縮物または水中油マイクロエマルジョンが適当である。

【００３４】
本発明の組成物は、簡便な方法、例えば、マクロライド系Ｔ細胞免疫調節剤または免疫抑制剤と抗菌剤を混合し、少なくとも１種の薬学的に許容される希釈剤または担体と組合せたかまたは混合することにより、製造され得る。

【００３５】
前記活性物質成分は、必要に応じて、遊離型であるかまたは薬学的に許容される塩形態であり得る。

【００３６】
以下の実施例は、本発明を説明するものである。前記化合物は遊離型、すなわち他に特記しない限り中性または塩基性形態である。

【００３７】
実施例１：クリーム

【表１】

成分	量(g)
３３－エピクロロ－３３－デゾキキシアスコマイシン	1.00
エリスロマイシン	2.00
中鎖トリグリセリド	15.00
オレイルアルコール	10.00
セチルステアリル硫酸ナトリウム	1.00
セチルアルコール	4.00
ステアリルアルコール	4.00
モノステアリン酸グリセリン	2.00
ベンジルアルコール	1.00
プロピレングリコール	5.00
クエン酸	0.05
水酸化ナトリウム	＊
水	100.0まで加える
＊ pH5.5に調節するために必要な量	

【００３８】

製造を、エマルジョンのための常套的な製造方法で行う。薬剤物質を、中鎖トリグリセリド、オレイルアルコール、セシルステアリル硫酸ナトリウム、セチルアルコール、ステアリルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリンを含む、加熱した均質の油相に加える。並行して、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、クエン酸および水酸化ナトリウムを含む水相を、油相と同じ温度で加熱する。油相を水相に加え、均質化する。得られたクリームを、室温まで冷やす。

【００３９】

実施例２：ローション

【表２】

成分	量(g)
３３－エピクロロ－３３－デゾキキシアスコマイシン	1.00
エリスロマイシン	2.00
プロピレングリコール	40.00
オレイルアルコール	5.00
イソプロパノール	52.00
合計	100.00

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/436 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/098376 A (FISHER GARY J ; UNIV MICHIGAN (US); KANG SEWON (US); VOORHEES JOHN J () 12 December 2002 (2002-12-12) page 3, last paragraph - page 4, line 5 page 5, paragraph 3 - page 6, paragraph 2 page 8, paragraph 2 claim 1	1-6
X	US 2003/021816 A1 (FISHER GARY J ET AL) 30 January 2003 (2003-01-30) page 1, paragraph 8 - paragraph 9 page 2, paragraphs 16-18,20 page 3, paragraph 24 claim 1	1-6

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the international search report
23 June 2004	02/07/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Economou, D

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003510

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/089796 A (MOORE HENRIETTA DENISE ; CORDIER ANDRE (CH); NOVARTIS AG (CH); KEHREN) 14 November 2002 (2002-11-14) page 13; table 3 page 15, paragraph 4 page 16, last paragraph - page 17, line 3	1-6
P,X	WO 03/092702 A (MOSKOWITZ ROLAND W ; UNIV CLEVELAND HOSPITALS (US)) 13 November 2003 (2003-11-13) page 2, line 22 page 4, line 18 - line 23	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/003510

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02098376 A	12-12-2002	CA 2449671 A1	12-12-2002
		WO 02098376 A1	12-12-2002
		US 2003021816 A1	30-01-2003
US 2003021816 A1	30-01-2003	CA 2449671 A1	12-12-2002
		WO 02098376 A1	12-12-2002
WO 02089796 A	14-11-2002	CA 2442969 A1	14-11-2002
		EP 1389108 A2	18-02-2004
		WO 02089796 A2	14-11-2002
		US 2003119797 A1	26-06-2003
WO 03092702 A	13-11-2003	WO 03092702 A1	13-11-2003
		US 2003207819 A1	06-11-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***31/7048***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7048	
Ａ６１Ｋ	***31/7036***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7036	
Ａ６１Ｋ	***31/203***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/203	
Ａ６１Ｐ	***17/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	***31/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	***17/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	***17/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/10	
Ａ６１Ｐ	***17/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	***17/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ	***1/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	***29/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	29/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヨハネス・ヒルデブラント
オーストリア、アー－２５１２アインハウゼン、ザンクト・ラウレントガッセ１２番
(72)発明者 シュテファン・ヒルシュ
ドイツ連邦共和国デー－７９５３９レラハ、テオドルーホイスーシュトラーセ２１アー番
(72)発明者 カルル・ポール
フランス、エフ－６８１００ミュールーズ、リュ・デュ・シュンドゴー２０番
(72)発明者 ニール・スチュアート・ライダー
アメリカ合衆国０１７４２マサチューセッツ州コンコード、ザ・バレー・ロード９６番
(72)発明者 ナビラ・セッカト
スイス、ツェーハー－４０５６バーゼル、ザンクト・ヨハネスーパルクヴェーク３番
(72)発明者 アントン・シュトゥッツ
オーストリア、アー－１２３８ヴィーン、ハイモガッセ１４０番

Ｆターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA14 ZA891 ZB351
4C086 AA01 BC50 CB22 DA20 EA03 EA04 EA13 GA07 GA12 MA02
MA04 NA14 ZA89 ZB35
4C206 AA01 DA12 MA02 MA04 NA14 ZA89 ZB35