

(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2011-521896
(P2011-521896A)

(43) 公表日 平成23年7月28日(2011.7.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C02 3
A61K 31/4725 (2006.01)	A 61 K 31/4725	4 C03 4
A61K 31/517 (2006.01)	A 61 K 31/517	4 C06 3
A61K 31/472 (2006.01)	A 61 K 31/472	4 C06 5
A61K 31/4709 (2006.01)	A 61 K 31/4709	4 C08 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-505028 (P2011-505028)	(71) 出願人	510274005 サーボード コーポレイション アメリカ合衆国 カリフォルニア 941 04, サンフランシスコ, サンゾーム ストリート 343, スイート 50 5
(86) (22) 出願日	平成21年4月15日 (2009.4.15)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月13日 (2010.12.13)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/002389	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02009/128934		
(87) 国際公開日	平成21年10月22日 (2009.10.22)		
(31) 優先権主張番号	61/045, 240		
(32) 優先日	平成20年4月15日 (2008.4.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】免疫関連障害に対する局部治療に使用するための局所 LFA-1 アンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、局所送達のために適した特に製剤化された LFA - I アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。詳細には、LFA - I アンタゴニストは、急速な全身クリアランス速度を有することにより、局部治療に特によく適している。本発明はまた、本発明の LFA - I 局所製剤を使用して免疫関連障害を治療および予防する方法を包含する。一態様では、局所投与のために製剤化される LFA - 1 アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと賦形剤とを含み、ここで、前記 LFA - 1 アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約 2 mL / 分 / kg を超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

局所投与のために製剤化される、LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと賦形剤とを含み、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤。

【請求項2】

前記LFA-1アンタゴニストが、被験体への投与後約4時間以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

前記LFA-1アンタゴニストの前記局所組織濃度が、被験体に投与された場合に少なくとも約8時間は約10nMを超える濃度で維持される、請求項2に記載の製剤。

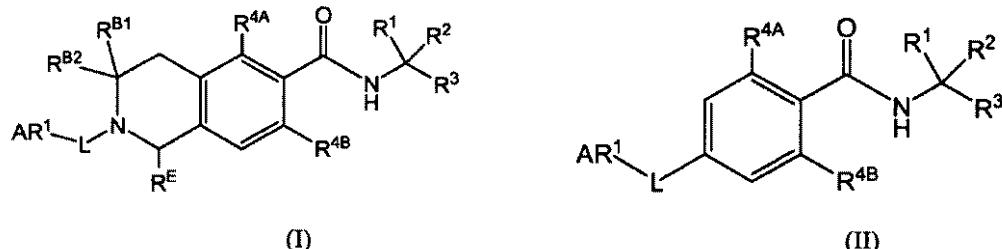
【請求項4】

前記LFA-1アンタゴニストが、直接競合アンタゴニストである、請求項1に記載の製剤。

【請求項5】

前記LFA-1アンタゴニストが、下記の構造を有する式IまたはIIの化合物および/または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む、請求項1に記載の製剤：

【化13】



[式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mアリール、-(CH₂)_mヘテロアリール(ここで、mは0~6である)、-CH(R^{1A})(OR^{1B})、-CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、またはU-T-Qで場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

Uは、存在しないか、-O-、-S(O)_{0~2}-、-SO₂N(R^{1A})、-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=O)-、-N(R^{1A})C(=O)-O-、-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-、-N(R^{1A})C(=O)-O-、-O-C(=O)-、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、-C(=O)-N(R^{1A})-、-OC(=O)N(R^{1A})-、-C(=N-R^{1E})-、-C(=N-R^{1E})-O-、-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-、-P(=O)(OR^{1A})-O-、または-P(=O)(R^{1A})-O-であり；

Tは、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Qは、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、-OR^{1B}；-SR^{1B}；-N(R^{1B})₂、-NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)N(R^{1B})₂、-NHC(=O)R^{1B}、-NHSO₂R^{1B}、-NHSO₂N(R^{1B})₂、-NHSO₂NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})₂、-C(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHSO₂N(R^{1B})₂、C(=S)N(R^{1B})₂、-SO₂R^{1B}、-SO₂OR^{1B}、-SO₂N(R^{1B})₂、-SO

10

20

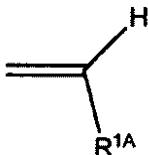
30

40

50

$\text{R}^1 - \text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1\text{B}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCO}_2\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{1\text{B}}$ 、または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R^1 および R^2 は一緒にになって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、

【化14】



10

であり、

$\text{R}^{1\text{A}}$ および $\text{R}^{1\text{B}}$ の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}}\text{R}^{1\text{D}}$ であり；ここで、 $\text{R}^{1\text{C}}$ および $\text{R}^{1\text{D}}$ の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； $\text{R}^{1\text{E}}$ は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1\text{C}}$ 、 $-\text{NR}^{1\text{C}}\text{R}^{1\text{D}}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{1\text{C}}$ であり；

20

$\text{R}^{3\text{A}}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{3\text{A}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{3\text{A}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^{3\text{A}})$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^0$ であり； $\text{R}^{3\text{A}}$ の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールヘテロアルキルヘテロアリール部分、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または $\text{R}^{3\text{A}}$ は、 R^1 および R^2 と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、BrまたはIから選択されるハロゲンであり；

$\text{R}^{4\text{A}}$ および $\text{R}^{4\text{B}}$ は独立に、F、Cl、BrまたはIから選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

30

AR^1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、または $\text{V}-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ であり、ここで、 V 、 W 、 X 、 Y および Z の各々の出現は独立に、存在しないか、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{\text{L}1}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}1})$ 、 $=\text{C}(\text{R}^{\text{L}1})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}1})(\text{R}^{\text{L}2})$ 、 $\text{C}(\text{=N}-\text{OR}^{\text{L}1})$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{L}1})$ 、 $-\text{N}=$ 、 $\text{S}(\text{O})_0 \sim 2$ ；置換もしくは非置換 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルケニリデンまたは $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルケニリデン(alkenylidene)鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により $-\text{C}(\text{=O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{C}(\text{=O})-$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{\text{L}3}-$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^{\text{L}3}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}3}\text{NR}^{\text{L}4}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}3}\text{NR}^{\text{L}4}\text{C}(\text{=O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(\text{=O})-$ 、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{CO}_2-$ 、 $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{\text{L}4}-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}3}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}3}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}4}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}3}-$ により置き換えられており； $\text{R}^{\text{L}3}$ および $\text{R}^{\text{L}4}$ の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； $\text{R}^{\text{L}1}$ および $\text{R}^{\text{L}2}$ の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシリル、または脂肪族、脂環式

40

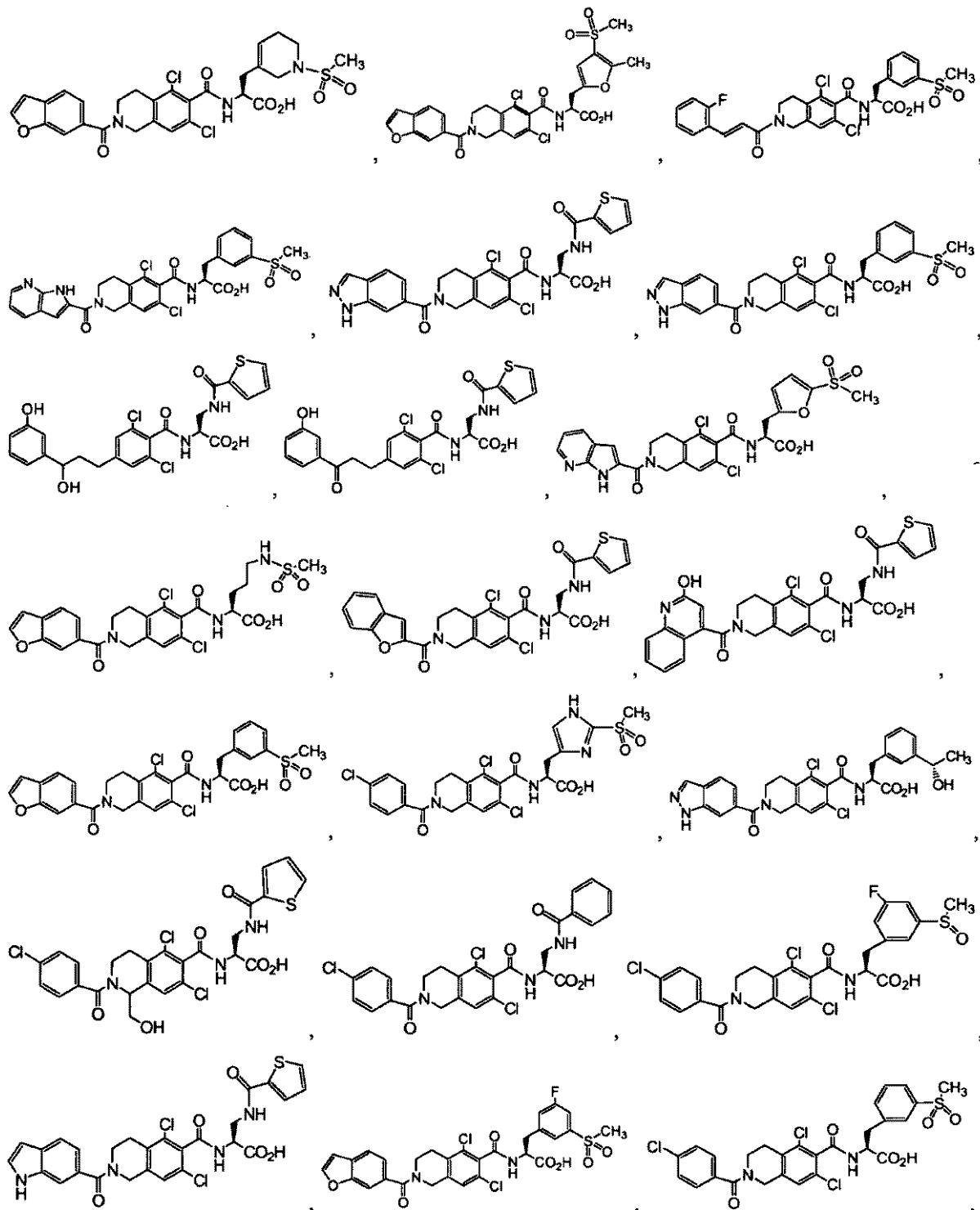
50

、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、またはR^{L-1}およびR^{L-2}の1つまたは複数の出現は、一緒になって、またはV、W、X、YまたはZの1つと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

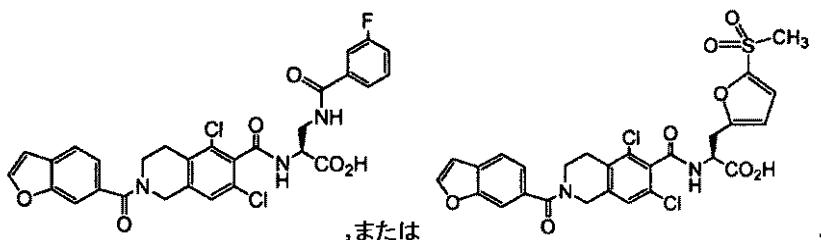
【請求項 6】

前記LFA-1アンタゴニストが下記式の1つを有する、請求項5に記載の製剤。

【化15】



【化16】



【請求項7】

前記LFA-1アンタゴニストがナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩またはカルシウム塩である、請求項5または6に記載の製剤。 10

【請求項8】

前記LFA-1アンタゴニストが、T細胞のICAM-1への結合を、約100nMの濃度で約50%以上阻害する、請求項1に記載の製剤。

【請求項9】

前記製剤が、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、緩速放出ナノ粒子、緩速放出微粒子または生体接着剤の形態である、請求項1に記載の製剤。

【請求項10】

前記賦形剤が、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、潤滑剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌液、錯化剤または崩壊剤である、請求項1に記載の製剤。 20

【請求項11】

前記界面活性剤が、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンプロックコポリマー、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンプロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】

局所浸透増強剤をさらに含む、請求項1に記載の製剤。 30

【請求項13】

前記局所浸透増強剤が、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である、請求項12に記載の製剤。

【請求項14】

少なくとも1種の追加的な治療剤をさらに含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項15】

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイド、免疫調節剤または潤滑点眼剤である、請求項14に記載の製剤。 40

【請求項16】

前記追加的な治療剤が、シクロスボリン、レバミピド、ジクアホソルまたは潤滑点眼剤である、請求項15に記載の製剤。

【請求項17】

前記製剤が、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V；ジメチルイソソルビド約15%W/Vまで；トランスクートール約25%W/Vまで；ヒドロキシエチルセルロース約1%W/Vまで；ヘキシレングリコール約12%W/Vまで、メチルパラベン約0.15%W/Vまで；プロピルパラベン約0.05%W/Vまで；および水を含むゲル剤である、請求項1に記載の製剤。 50

【請求項 18】

前記製剤が、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、ジメチルイソソルビド約10%W/Vまで；ブチル化ヒドロキシトルエン約0.02%W/Vまで；Span 80約2%W/Vまで；白ろう約10%W/Vまで；および白色ワセリンを含む軟膏剤である、請求項1に記載の製剤。

【請求項 19】

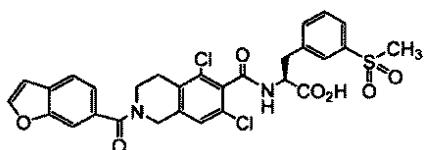
前記製剤が、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、ジメチルイソソルビド約15%W/Vまで；トランスクートール約25%W/Vまで；ヘキシレングリコール約12%W/Vまで；プロピレングリコール約5%W/Vまで；およびpH 6.0の25%トロラミンを含む水ベースのローション剤であり、ここで、前記ローション剤は、約4.0から約7.5のpHに緩衝化されている、請求項1に記載の製剤。

【請求項 20】

前記製剤が、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、EDTA約0.1%W/Vまでならびに、場合によって、メチルパラベン約0.4%w/wまでおよびプロピルパラベン約0.02%w/wまでを含み、リン酸一ナトリウムで約6.0から約8.0のpHに緩衝化された水性液剤である、請求項1に記載の製剤。

【請求項 21】

前記LFA-1アンタゴニストが、下記の式を有する化合物である、請求項6に記載の製剤。

【化17】**【請求項 22】**

前記LFA-1アンタゴニストが、請求項21に記載の化合物の形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、非晶質形態またはこれらの組合せのいずれかである、請求項21に記載の製剤。

【請求項 23】

前記LFA-1アンタゴニストが、請求項21に記載の化合物の形態Aである、請求項22に記載の製剤。

【請求項 24】

被験体における炎症性関連障害または免疫関連障害を治療する方法であって、それを必要とする前記被験体に、LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、薬学的に許容される賦形剤とを含み、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する製剤を局所投与する工程を含む方法。

【請求項 25】

投与後に、投与後約4時間以内は、前記LFA-1アンタゴニストが、前記製剤が適用される上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

投与後に、投与後約4時間以内は、前記LFA-1アンタゴニストが、前記製剤が適用される上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する、請求項24に記載の方法。

【請求項 27】

前記LFA-1アンタゴニストが、投与後約4時間以内は、約10nMより高い局所組織濃度を有する、請求項24に記載の方法。

【請求項 28】

前記LFA-1アンタゴニストが、投与後約4時間以内は、約1μMより高い局所組織

10

20

30

40

50

濃度および血漿中で測定して約100nM未満の全身濃度を有する、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

前記LFA-1アンタゴニストの前記局所組織濃度が、投与後少なくとも約8時間は、約10nMより高く維持される、請求項27に記載の方法。

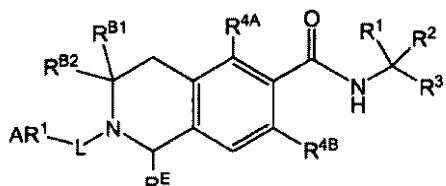
【請求項30】

前記LFA-1アンタゴニストが直接競合アンタゴニストである、請求項24に記載の方法。

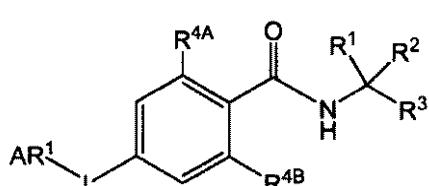
【請求項31】

前記LFA-1アンタゴニストが、下記の構造を有する式(I)または(II)の化合物および/または薬学的に許容されるその塩またはエステルである、請求項24に記載の方法:

【化18】



(I)



(II)

10

20

[式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mアリール、-(CH₂)_mヘテロアリール(ここで、mは0~6である)、-CH(R^{1A})(OR^{1B})、-CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、またはU-T-Qで場合により置換されている脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

Uは、存在しないか、-O-、-S(O)_{0~2}-、-SO₂N(R^{1A})、-N(R^{1A})₂、-N(R^{1A})C(=O)-、-N(R^{1A})C(=O)-O-、-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-、-N(R^{1A})C(=O)-SO₂-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、-C(=O)-N(R^{1A})-、-OC(=O)N(R^{1A})-、-C(=N-R^{1E})-、-C(=N-R^{1E})-O-、-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-、-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-、-P(=O)(OR^{1A})-O-または-P(=O)(R^{1A})-O-であり；

30

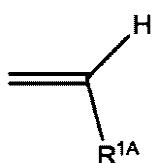
Tは、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Qは、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、-OR^{1B}；-SR^{1B}；-N(R^{1B})₂、-NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)N(R^{1B})₂、-NHC(=O)R^{1B}、-NHSO₂R^{1B}、NHSO₂N(R^{1B})₂、-NHSO₂NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}、C(=O)NHC(=O)R^{1B}、-C(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHSO₂N(R^{1B})₂、-C(=O)NHSO₂R^{1B}、-SO₂R^{1B}、-SO₂OR^{1B}、-SO₂N(R^{1B})₂、-SO₂-NHC(=O)OR^{1B}、-OC(=O)-N(R^{1B})₂、-OC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHSO₂R^{1B}、-OSO₂R^{1B}、または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはR¹およびR²は一緒になって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、

40

50

【化19】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、-C(=O)R^{1C}、または-C(=O)NR^{1C}R^{1D} であり；ここで、R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、-CN、-OR^{1C}、-NR^{1C}R^{1D} または-SO₂R^{1C} であり；

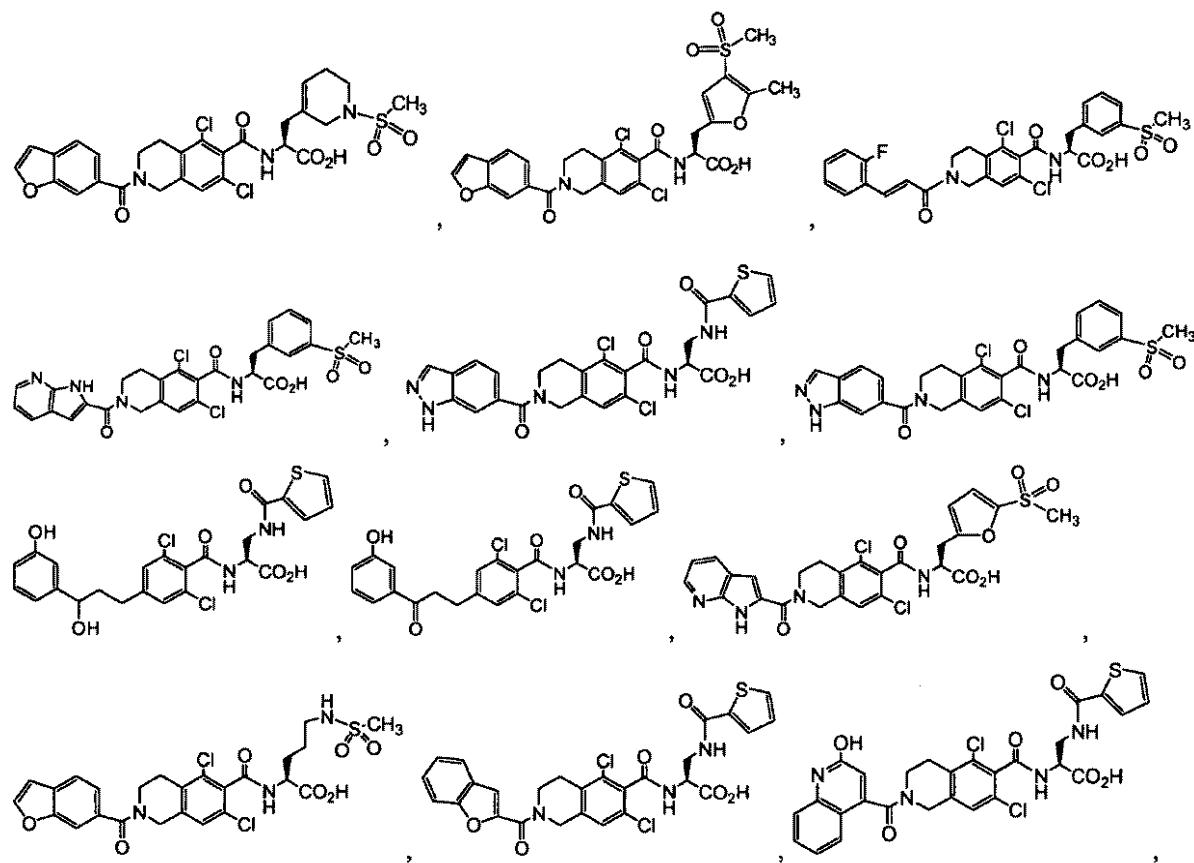
R³ は、-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)H、-CH₂OR^{3A}、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R^{3A})、-CH₂X⁰ であり；R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、またはR^{3A} は、R¹ および R² と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、X⁰ は、F、Br または I から選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、Br または I から選択されるハロゲンであり；R^{B1}、R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

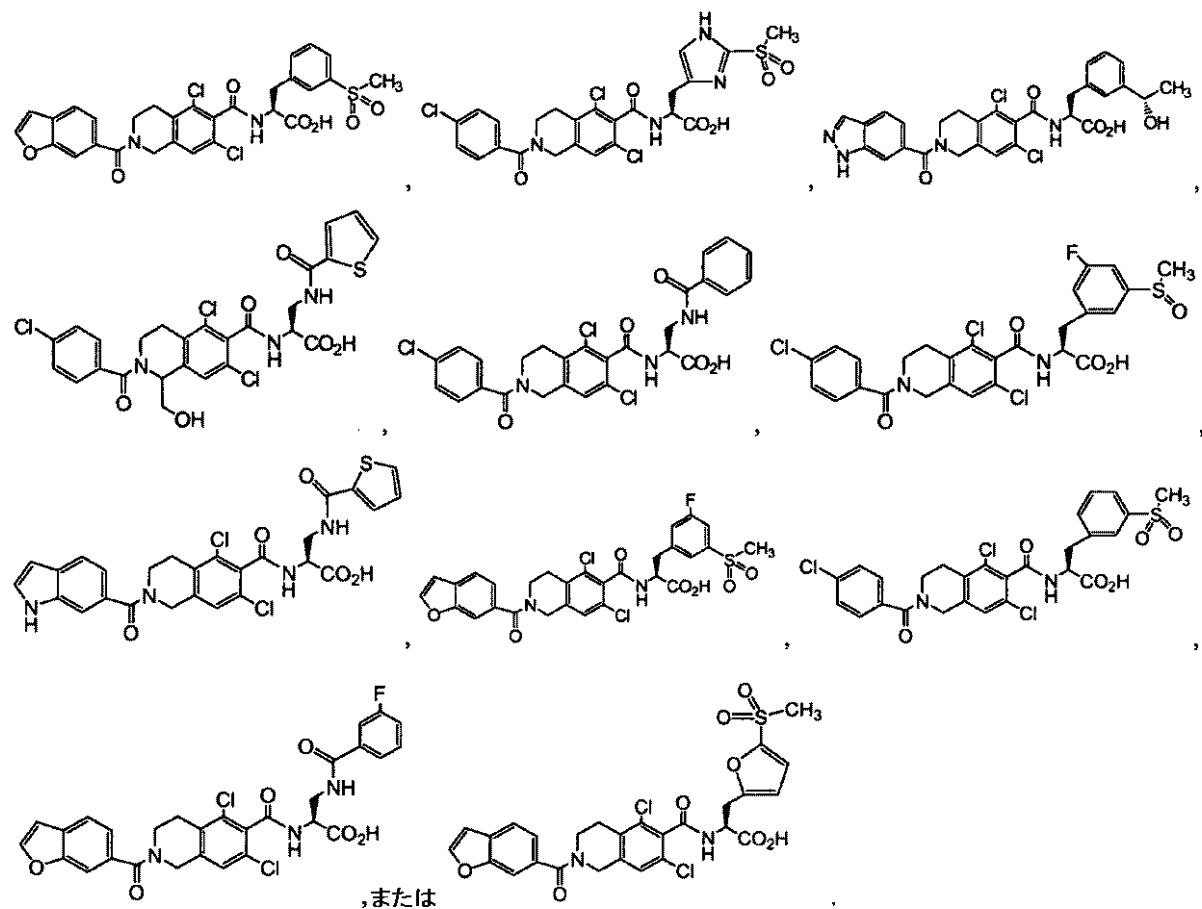
AR¹ は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、またはV-W-X-Y-Z であり、ここで、V、W、X、Y および Z の各々の出現は独立に、存在しないか、C=O、NR^{L1}、-O-、-C(R^{L1})=、=C(R^{L1})-、-C(R^{L1})(R^{L2})、C(=N-OR^{L1})、C(=NR^{L1})、-N=、S(O)_{0~2}；置換もしくは非置換 C_{1~6} アルケニリデンまたは C_{2~6} アルケニリデン鎖であり、ここで、2 個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により -C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR^{L3}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L3}-、-NR^{L3}NR^{L4}-、-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-、-NR^{L3}C(=O)-、NR^{L3}CO₂-、NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L3}SO₂-、-SO₂NR^{L3}-、-NR^{L3}SO₂NR^{L4}、-O-、-S-、または-NR^{L3}- により置き換えられており；R^{L3} および R^{L4} の出現はそれぞれ独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり；R^{L1} および R^{L2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシリ、または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R^{L1} および R^{L2} の 1 つまたは複数の出現は、一緒にになって、または V、W、X、Y または Z の 1 つと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

前記 LFA - 1 アンタゴニストが下記式の 1 つを有する、請求項 3 1 に記載の方法。
【化 20】



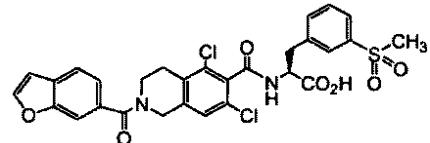
【化 2 1】



【請求項 3 3】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、下記の式を有する化合物である、請求項 3 2 に記載の方法。

【化 2 2】



【請求項 3 4】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、請求項 3 3 に記載の化合物の形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、非晶質形態、またはこれらの組合せである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが請求項 3 3 に記載の化合物の形態 A である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 L F A - 1 アンタゴニストが、T 細胞の I C A M - 1 への結合を、約 1 0 0 n M の濃度で約 5 0 % 以上阻害する、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記製剤を、皮膚、眼、口、鼻、腔粘膜または肛門粘膜に局所適用する、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記製剤が、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散

10

20

30

40

50

剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、緩速放出ナノ粒子、緩速放出微粒子または生体接着剤の形態である、請求項24に記載の方法。

【請求項39】

前記製剤が少なくとも1種の追加的な治療剤をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項40】

前記追加的な治療剤が、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤または抗ウイルス剤である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記製剤を、約0.01から約5mgの用量で投与する、請求項24に記載の方法。

【請求項42】

前記炎症性障害または免疫障害が、眼内炎症、眼周囲炎症、眼表面炎症、角結膜炎、乾性角結膜炎（KCS、別名ドライアイ）、シェーグレン症候群の患者でのKCS、加齢性黄斑変性（AMD）、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎、コンタクトレンズの装着による眼の炎症、コンタクトレンズの装着による角膜の炎症、コンタクトレンズの装着による眼周囲組織の炎症、手術後の眼の炎症、眼内炎症、網膜炎、浮腫、網膜障害、角膜炎症、グレーブス病（バセドウ病）またはグレーブス眼症である、請求項24に記載の方法。

【請求項43】

前記炎症性障害または免疫障害が、乾癬、刺激性接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫媒介障害の皮膚発現、脱毛症、円形脱毛症、成人呼吸窮迫症候群、肺線維症、水腫性硬化症（scleredema）、瘢痕形成、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アトピー性皮膚炎、腎臓移植による炎症、喘息、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、移植片対宿主疾患（GVHD）、口腔扁平苔癬、関節痛または臍島細胞移植炎症である、請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（参照）

本願は、2008年4月15日に出願された米国仮特許出願第61/045,240号の利益を主張し、この米国仮特許出願は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

（相互参照）

同時係属中の2008年10月17日に出願された米国特許出願第12/288,330号；2009年4月15日に出願された代理人整理番号WSGR 32411-709.201；2009年4月15日に出願された代理人整理番号WSGR - 32411-710.201；および2009年4月15日に出願された代理人整理番号WSGR 32411-712.201に対して相互参照がなされ、これらの特許出願は、それらの全体が本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0003】

接着受容体分子の（CD11/CD18）ファミリーは、4種の高度に関連した細胞表面糖タンパク質；LFA-1（CD11a/CD18）、Mac-1（CD11b/CD18）、p150.95（CD11c/CD18）および（CD11d/CD18）を含む。CD11/CD18ファミリーは、胚形成、細胞外基質への接着および細胞分化（非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4）が含まれる細胞接着相互作用を調節する受容体のより大きなインテグリンファミリーに構造的および遺伝的に関連している。LFA-1は、マクロファージのサブセットを除く全ての成熟白血球の表面に存在するヘテロダイマー接着分子であり、主なリンパ球インテグリンと考えられる。Mac-1、p150.95およびCD11d/CD18の発現は主に、骨髄系列の細胞（好中球、単球、マクロファージおよびマスト細胞が含まれる）に限られている。LFA-1およびMac-1（CD11b/CD18）は、白血球の機能に主に重要であることが公

10

20

30

40

50

知である（非特許文献5）。LFA-1は詳細には、白血球の炎症部位への移動に関与している（非特許文献6）。

【0004】

機能研究により、LFA-1が、ICAM-1（非特許文献7）、ICAM-2（非特許文献8）、ICAM-3（非特許文献9；非特許文献10；非特許文献11）およびテレンセファリン（非特許文献12）を包含するいくつかのリガンドと相互作用することが示唆されている。LFA-1とICAMとの正常な相互作用は、ペプチド-MHC複合体において共刺激分子として作用する（非特許文献13；非特許文献14）。ICAM1～3は、リンパ球およびT細胞活性化を調節することが公知である（非特許文献15）。ICAM-4は、赤血球特異的リガンドであり、ICAM-5は、白血球を中枢神経系のニューロンに動員することが公知である（非特許文献16；非特許文献17）。結合すると、LFA-1は、高次構造変化を受けて、より高い親和性結合および受容体クラスター化をもたらす（非特許文献18；非特許文献19）。

10

【0005】

炎症応答の間に、末梢血白血球は、炎症または傷害の部位に、一連の特異的細胞の相互作用により動員される。リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1）は、リンパ球接着および活性化を媒介し、正常な免疫応答をもたらし、さらには、いくつかの病的な状態をもたらす主なインテグリンとして同定されている（非特許文献20）。LFA-1とICAMとの結合は、抗原提示細胞に応答してのヘルパーT細胞のリンホカイン産生、T-リンパ球媒介ターゲット細胞溶解、腫瘍細胞のナチュラルキリングおよびT細胞-B細胞相互作用を介しての免疫グロブリン産生を包含する一連のリンパ球機能を媒介する。したがって、リンパ球機能の多くの面が、LFA-1インテグリンおよびそのICAMリガンドの相互作用を伴う。これらのLFA-1：ICAM媒介相互作用は、移植拒絶、皮膚炎、乾癬、喘息および関節リウマチを包含する数多くの炎症性疾患状態に直接関係している。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Hynes, R.O.、Cell、48巻：549～554頁（1987年）

30

【非特許文献2】Kishimotoら、Adv. Immunol. 46巻：149～182頁（1989年）

30

【非特許文献3】Kishimotoら、Cell、48巻：681～690頁（1987年）

20

【非特許文献4】Ruoslahtiら、Science、238巻：491～497頁（1987年）

40

【非特許文献5】Liら（2006年）Am J Pathology、169巻：1590～1600頁

40

【非特許文献6】Greenら（2006年）Blood 107巻：2101～11頁

50

【非特許文献7】Rothleinら、J. Immunol.、137巻：1270～1274頁（1986年）

50

【非特許文献8】Stauntonら、Nature、339巻：361～364頁（1989年）

60

【非特許文献9】Fawcettら Nature、360巻：481～484頁（1992年）

60

【非特許文献10】Vezeuxら Nature、360巻：485～488頁（1992年）

70

【非特許文献11】de Fougerollesおよび Springer、J. Exp. Med.、175巻：185～190頁（1990年）

70

【非特許文献12】Tianら、J. Immunol.、158巻：928～936頁（1992年）

80

1997年)

【非特許文献13】Grakouiら(1999年) Science、285巻:22
1~7頁

【非特許文献14】Malissen(1999年) Science、285巻:20
7~8頁

【非特許文献15】Perezら(2007年) BMC Immunol.、8巻:2
頁

【非特許文献16】Ihanusら(2007年) Blood、109巻:802~1
0頁

【非特許文献17】Tianら(2000年)、Eur J. Immunol.、30
巻:810~8頁 10

【非特許文献18】Hoggら(2003年) J Cell Sci.、116巻:4
695~705頁

【非特許文献19】Takagiら(2002年)、Cell、110巻:599~61
1頁

【非特許文献20】Springer, T. A.、Nature 346巻:425~43
4頁(1990年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様では、局所投与のために製剤化されるLFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと賦形剤とを含み、ここで、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する医薬製剤を提供する。

【0008】

他の態様では、被験体における炎症性関連障害または免疫関連障害を治療する方法を提供し、これは、それを必要とする前記被験体に、LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと、薬学的に許容される賦形剤とを包含し、ここで、前記LFA-1アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約2mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有する製剤を局所投与することを包含する。一実施形態では、投与後に、LFA-1アンタゴニストは、投与後約4時間以内は、製剤が適用される上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在し、血漿中には、治療有効レベル未満で存在する。さらに他の実施形態では、投与後に、LFA-1アンタゴニストは、投与後約4時間以内は、製剤が適用される上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在し、血漿中には、治療有効レベル未満で存在する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約4時間以内は、約10nMを超える局所組織濃度を有する。様々な実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約4時間以内は、約1μMを超える局所組織濃度および血漿中で測定して約100nM未満の全身濃度を有する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度は、投与後少なくとも約8時間は、約10nMより高く維持される。

【0009】

一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、直接競合アンタゴニストである。

【0010】

一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約4時間以内は、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度は、被験体へ投与された場合、少なくとも約8時間は、約10nMを超える濃度で維持される。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、直接競合アンタゴニストである。

【0011】

一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、下記の構造:

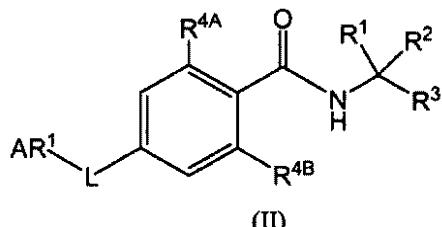
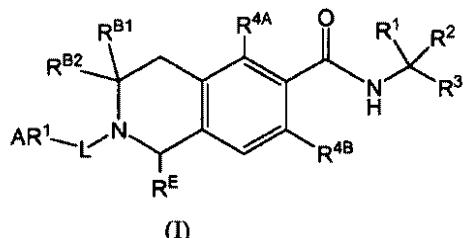
20

30

40

50

【化1】



【0012】

[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、 $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{OH}$ 10 、 $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{アリール}$ 、 $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{ヘテロアリール}$ （ここで、 m は $0 \sim 6$ である）、 $-\text{CH}(\text{R}^{1A})(\text{OR}^{1B})$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{1A})(\text{NHR}^{1B})$ 、 U-T-Q 、または U-T-Q で場合により置換される脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

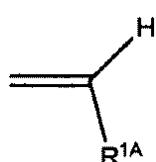
U は、存在しないか、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S(O)}_{0 \sim 2}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1A})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1B})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O-C}(=\text{O})-$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、 $-\text{O-C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{1E})-\text{N}(\text{R}^{1B})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{1A})-\text{O}-$ または $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{1A})-\text{O}-$ であり； 20

T は、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Q は、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、 $-\text{OR}^{1B}$ ； $-\text{SR}^{1B}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{-NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{1B}$ または脂肪族ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、または R^{1A} および R^{1B} は一緒にになって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、 30

【0013】

【化2】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1C}$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシルまたは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} 50

^{1 E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、-CN、-OR^{1 C}、-NR^{1 C}R^{1 D} または-SO₂R^{1 C} であり；

R³ は、-C(=O)OR^{3 A}、-C(=O)H、-CH₂OR^{3 A}、-CH₂OC(=O)-アルキル、-C(=O)NH(R^{3 A})、-CH₂X⁰ であり；R^{3 A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール部分または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、またはR^{3 A} は、R¹ およびR² と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、X⁰ は、F、Br またはI から選択されるハロゲンであり；

R^{4 A} およびR^{4 B} は独立に、F、Cl、Br またはI から選択されるハロゲンであり；R^{B 1}、R^{B 2} およびR^E は独立に、水素または置換低級アルキルもしくは非置換低級アルキルであり；

AR¹ は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、またはV-W-X-Y-Z であり、ここで、V、W、X、Y およびZ の各々の出現は独立に、存在しないか、C=O、NR^{L 1}、-O-、-C(R^{L 1})=、=C(R^{L 1})-、-C(R^{L 1})(R^{L 2})、C(=N-OR^{L 1})、C(=NR^{L 1})、-N=、S(O)_{0~2}；置換もしくは非置換のC_{1~6} アルケニリデンまたはC_{2~6} アルケニリデン鎖であり、ここで、2 個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により-C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(C=O)NR^{L 3}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L 3}-、-NR^{L 3}NR^{L 4}C(=O)-、-NR^{L 3}C(=O)-、-NR^{L 3}CO₂-、NR^{L 3}C(=O)NR^{L 4}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L 3}SO₂-、-SO₂NR^{L 3}、-NR^{L 3}SO₂NR^{L 4}、-O-、-S- または-NR^{L 3}- により置き換えられており；R^{L 3} およびR^{L 4} の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり；R^{L 1} およびR^{L 2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホンアミド、ベンズアミド、トシリまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、またはR^{L 1} およびR^{L 2} の1つまたは複数の出現は、一緒にになって、またはV、W、X、Y またはZ の1つと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成し得るか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成し得る】

を有する式I またはII の化合物および/または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを含む。

【0014】

様々な実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、下記の式：

【0015】

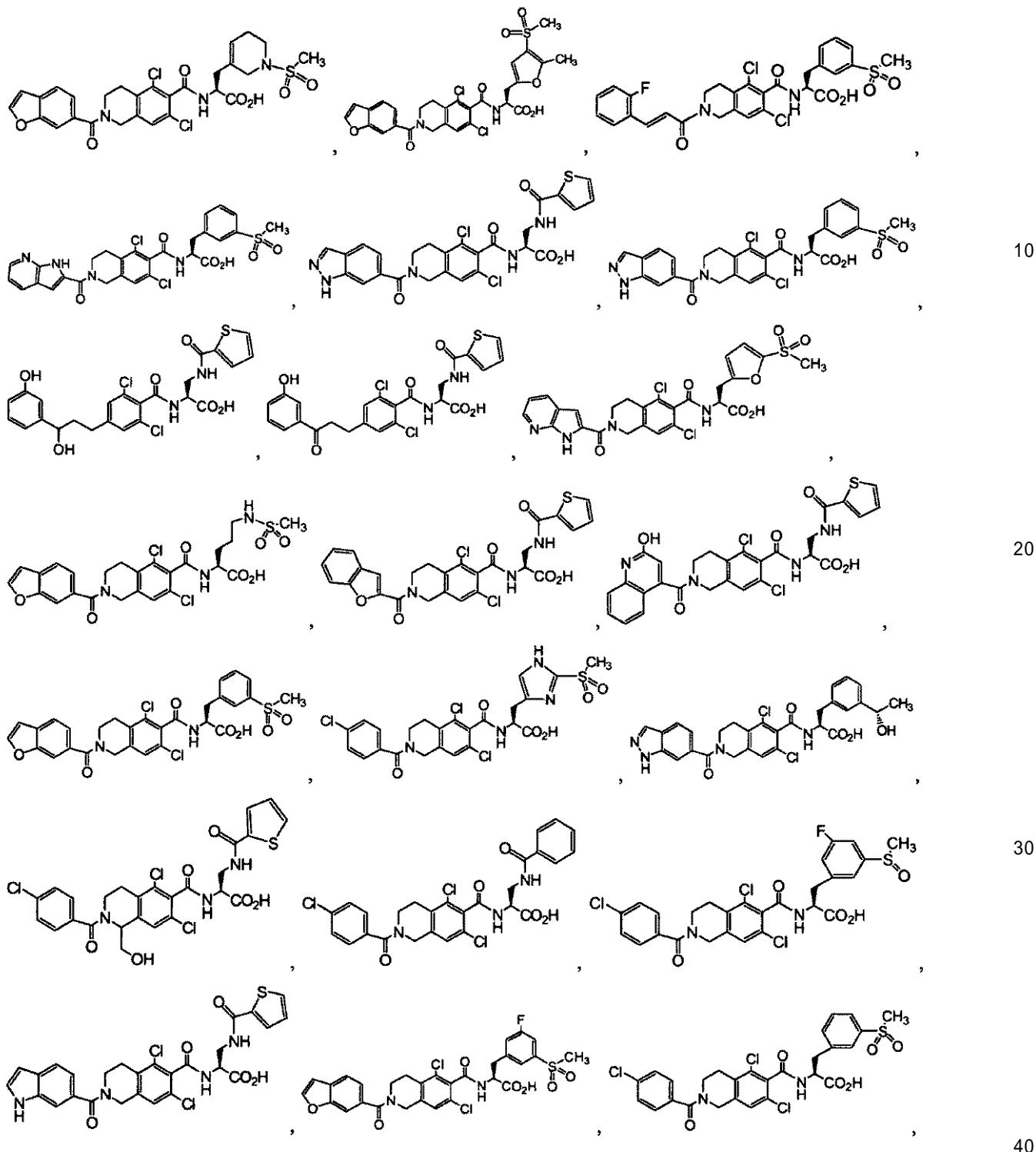
10

20

30

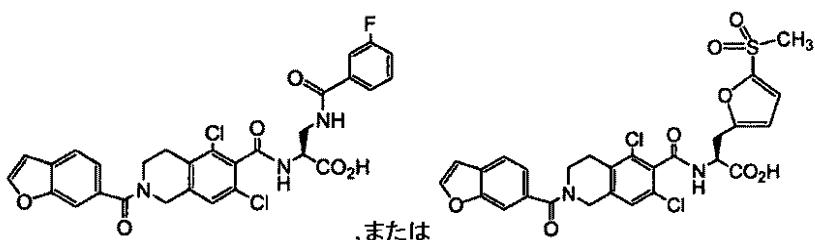
40

【化3】



【0 0 1 6】

【化4】



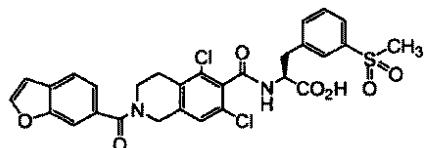
の1つを有する。

【0017】

一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、下記の式：

【0018】

【化5】



を有する化合物である。

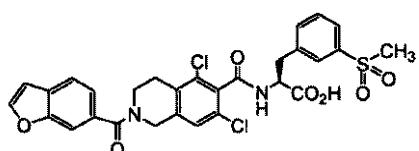
10

【0019】

他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、下記の式：

【0020】

【化6】



を有する化合物の形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、非晶質形態またはこれらの組合せのいずれかである。

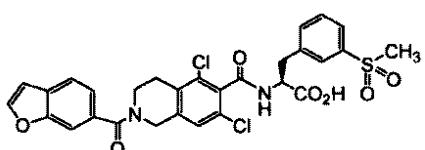
20

【0021】

さらに他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、下記の式：

【0022】

【化7】



30

を有する化合物の形態Aである。

【0023】

一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩またはカルシウム塩である。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、T-細胞のICAM-1への結合を、約100nMの濃度で約50%以上阻害する。

40

【0024】

一部の実施形態では、製剤は、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、緩速放出ナノ粒子、緩速放出微粒子または生体接着剤の形態である。

【0025】

一部の実施形態では、賦形剤は、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、乳剤、油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤または崩壊剤である。さらに他の実施形態では、界面活性剤は、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンブロックコポリマー、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである。

50

【0026】

他の実施形態では、製剤は、局所浸透増強剤を含む。一部の実施形態では、局所浸透増強剤は、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である。さらに他の実施形態では、製剤は、少なくとも1種の追加的な治療剤を含む。他の実施形態では、追加的な治療剤は、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤、抗ウイルス剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイド、免疫調節剤または潤滑点眼剤である。さらに他の実施形態では、追加的な治療剤は、シクロスボリン、レバミピド、ジクアホソル(diquafasol)または潤滑点眼剤である。一部の実施形態では、製剤は、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V；ジメチルイソソルビド約15%W/Vまで；トランスクートール約25%W/Vまで；ヒドロキシエチルセルロース約1%W/Vまで；ヘキシレングリコール約12%W/Vまで、メチルパラベン約0.15%W/Vまで；プロピルパラベン約0.05%W/Vまで；および水を含むゲル剤である。

10

【0027】

一部の実施形態では、製剤は、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、ジメチルイソソルビド約10%W/Vまで；ブチル化ヒドロキシトルエン約0.02%W/Vまで；Span 80約2%W/Vまで；白ろう約10%W/Vまで；および白色ワセリンを含む軟膏剤である。

20

【0028】

様々な実施形態では、製剤は、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、ジメチルイソソルビド約15%W/Vまで；トランスクートール約25%W/Vまで；ヘキシレングリコール約12%W/Vまで；プロピレングリコール約5%W/Vまで；およびpH6.0での25%トロラミンを含む水ベースのローション剤であり、ここで、このローション財は、約4.0から約7.5のpHに緩衝化されている。

【0029】

一部の実施形態では、製剤は、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、EDTA約0.1%W/Vまでならびに、場合によって、メチルパラベン約0.4%W/Wまでおよびプロピルパラベン約0.02%W/Wまでを含み、リン酸一ナトリウムで約6.0から約8.0のpHに緩衝化された水性液剤である。

30

【0030】

一実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、化合物の形態Aである。

【0031】

さらに他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、T-細胞とICAM-1との結合を、約100nMの濃度で約50%以上阻害する。

【0032】

一部の実施形態では、製剤を、皮膚、眼、口、鼻、腔粘膜または肛門粘膜に局所適用する。一実施形態では、製剤は、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、緩速放出ナノ粒子、緩速放出微粒子または生体接着剤の形態である。さらに他の実施形態では、製剤は、オレイン酸、塩化セチルピリジニウム、大豆レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンプロックコポリマー、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンプロックコポリマーまたはヒマシ油エトキシレートである界面活性剤を含む。

40

【0033】

他の実施形態では、方法は、局所浸透増強剤を含む。一実施形態では、局所浸透増強剤は、スルホキシド、エーテル、界面活性剤、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリオール、アミド、テルペン、アルカノンまたは有機酸である。

50

【0034】

一部の実施形態では、製剤は、少なくとも1種の追加的な治療剤を含む。一実施形態では、追加的な治療剤は、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、血管内皮成長因子阻害剤または抗ウイルス剤である。

【0035】

さらに他の実施形態では、製剤を、約0.01から約5mgの用量で投与する。

【0036】

様々な実施形態では、炎症性障害または免疫障害は、眼内炎症、眼周囲炎症、眼表面炎症、角結膜炎、乾性角結膜炎（KCS、ドライアイとしても公知の）、シェーグレン症候群の患者でのKCS、加齢性黄斑変性（AMD）、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎、コンタクトレンズの装着による眼の炎症、コンタクトレンズの装着による角膜の炎症、コンタクトレンズの装着による眼周囲組織の炎症、手術後の眼の炎症、眼内炎症、網膜炎、浮腫、網膜障害、角膜炎症、グレーブス病（バセドウ病）またはグレーブス眼症である。

10

【0037】

他の実施形態では、炎症性障害または免疫障害は、乾癬、刺激性接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫学的に媒介される障害の皮膚発現、脱毛症、円形脱毛症、成人呼吸窮迫症候群、肺線維症、水腫性硬化症（scleredema）、瘢痕形成、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アトピー性皮膚炎、腎臓移植による炎症、喘息、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、移植片対宿主疾患（GVHD）、口腔扁平苔癬、関節痛または膵島細胞移植炎症である。

20

【0038】**参照による援用**

本明細書に述べられている刊行物および特許出願は全て、個々の刊行物または特許出願がそれぞれ特に、かつ個々に参照により援用されると示されているかのように同程度に、参照により本明細書に援用される。

【0039】

本発明の新規な特徴は、添付の請求項に詳細に記載する。本発明の原理を利用している例示的な実施形態を記載している下記の詳細な説明および添付の図面を参照することにより、本発明の特徴および利点はより良好に理解されるであろう。

30

【図面の簡単な説明】**【0040】**

【図1A】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ（staph）エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

【図1B】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ（staph）エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

40

【図1C】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ（staph）エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

【図1D】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ（staph）エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、

50

して、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

【図1E】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ(staph)エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

【図1F】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ(staph)エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。
10

【図1G】図1は、リンパ球接着阻害アッセイおよびIL-2放出アッセイの結果を示す表である。阻害アッセイでは、ジャーカットT-細胞および固定化ICAM-1との結合の阻害について、EC50値を算出した。IL-2放出アッセイでは、スタフ(staph)エンテロトキシンB抗原を加えた後の末梢血単核細胞からのIL-2産生の阻害について、EC50値を算出した。これを、10%ヒト血清の存在下で行った。

【図2】図2は、化合物12でイヌの眼を処置する前およびその後に撮影された生検の病理組織学的評価のグラフ表示である。

【図3】図3は、化合物12で処置されたイヌの眼に関する2週目、4週目、8週目および12週目のSchirmer試験スコアの平均値の変化を示すグラフである。
20

【図4】図4は、1%化合物12の製剤で処置して2週目、4週目、8週目および12週目に10mmより大きなSchirmer試験スコアを有するイヌの眼のパーセンテージを示すグラフである(TID:1日3回)。

【図5】図5は、1%化合物12(TID)の製剤で処置された被験体についての2週目、4週目、12週目、16週目および26週目でのSchirmer試験スコアで4mmを超える改善を伴う眼のパーセンテージと2%CSAでの文献結果を比較するグラフである(BID;1日2回)。

【図6】図6は、5%化合物12を用いた化合物12処置(ヒト)の平均血漿レベルの時間経過を示すグラフである。

【図7】図7は、1%化合物12QD(1日1回)で処置されたヒト被験体についての涙C_{min}レベルを示すグラフである。
30

【図8】図8は、ヒトにおける化合物12の投与(QDおよびTID)についての用量/薬物C_{max}涙レベルの関係を示すグラフである。

【図9】図9は、化合物12でQD処置されたヒト被験体についての用量/AUCおよび用量/平均C_{max}涙レベルの関係を示すグラフである。

【図10】図10は、[¹⁴C]-化合物12(1mg/眼)の単回局所眼投与の0.5時間後の雄のSprague Dawley動物についての全身オートラジオグラフのグラフ表示である。

【図11】図11は、[¹⁴C]-化合物12(1mg/眼)の単回局所眼投与の2時間後の雄のSprague Dawley動物についての全身オートラジオグラフのグラフ表示である。
40

【図12】図12は、[¹⁴C]-化合物12(1mg/眼)の単回局所眼投与の8時間後の雄のSprague Dawley動物についての全身オートラジオグラフのグラフ表示である。

【図13】図13は、[¹⁴C]-化合物12(1mg/眼)の単回局所眼投与の12時間後の雄のSprague Dawley動物についての全身オートラジオグラフのグラフ表示である。

【図14】図14は、[¹⁴C]-化合物12(1mg/眼)の単回局所眼投与の24時間後の雄のSprague Dawley動物についての全身オートラジオグラフのグラフ表示である。
50

【図15】図15は、[^{14}C] - 化合物12のラットの眼での薬物動態を示す図である。

【図16】図16は、[^{14}C] - 化合物12のイヌの眼での薬物動態を示す図である。

【図17】図17は、ラットでの単回IV投与後の化合物12についての薬物血漿レベルの時間経過のグラフ表示である。

【図18】図18は、イヌでの単回IV投与後の化合物12についての薬物血漿レベルの時間経過のグラフ表示である。

【図19】図19は、イヌに投与された化合物12についての用量 / 薬物AUC(涙中)の関係を示すグラフである。

【図20】図20は、ウサギへのTID眼投与の13週後に測定された化合物12の薬物涙濃度プロファイルを示すグラフである。 10

【図21】図21は、イヌにおけるTID眼投与の13週後に測定された化合物12の薬物涙濃度プロファイルを示すグラフである。

【図22】図22は、化合物12の単回用量を局所点眼した後のウサギの右眼および左眼における平均薬物涙濃度を示すグラフである。

【図23】図23は、化合物12の様々な局所適用についてのラットにおける薬物血漿レベルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本発明の好ましい実施形態が本明細書には示され、記載されているが、当業者には、このような実施形態は、単なる例として提供されていることは明らかであろう。本発明から逸脱することなく、当業者には、数多くの変形、変化および置き換えが、見出されるであろう。本明細書に記載されている本発明の実施形態に対する様々な代替を本発明を実施する際に使用することができることを理解すべきである。添付の請求項は、本発明の範囲を定義し、それによってこれらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにその同等物をカバーすることが意図されている。 20

【0042】

別段に定義されていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に挙げられた全ての特許および刊行物は、参照により援用される。 30

【0043】

本明細書および請求項で使用されている通り、単数形「a」、「a n」および「the」は、文脈が明確に他であることを示していない限り、複数についての言及を包含する。

【0044】

本明細書で使用される場合、「薬剤」または「生物学的活性薬剤」は、生物学的、薬学的または化学的化合物または他の部分を指す。非限定的な例には、単純または複雑な有機または無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体断片、ビタミン誘導体、炭水化物、トキシンまたは化学療法用化合物が含まれる。様々な化合物、例えば、小分子およびオリゴマー（例えば、オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオチド）ならびに様々な核構造をベースとする合成有機化合物が合成される。加えて、植物または動物抽出物などの様々な天然源がスクリーニングのための化合物を提供し得る。当業者であれば、本発明の薬剤の構造の性質に制限がないことは容易に認めることができる。 40

【0045】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用される場合、標的タンパク質の活性を阻害するかまたは発現を阻害するかのいずれかにより、標的タンパク質の生物学的機能を開始または増強する能力を有する化合物を指す。したがって、「アゴニスト」という用語は、標的ポリペプチドの生物学的役割の文脈において定義される。本明細書で好ましいアゴニストは、標的と特異的に相互作用（例えば、結合）するが、標的ポリペプチドがそのメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより標的ポリペプチ 50

ドの生物学的活性を開始または増強する化合物もまた、この定義の範囲内に特に包含される。

【0046】

「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、互換的に使用され、それらは、標的タンパク質の活性を阻害するかまたは発現を阻害するかのいずれかにより、標的タンパク質の生物学的機能を阻害する能力を有する化合物を指す。したがって、「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的役割の内容において定義される。本明細書で好ましいアンタゴニストは標的と特異的に相互作用（例えば、結合）するが、標的タンパク質がメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより、標的タンパク質の生物学的活性を阻害する化合物もまた、この定義の範囲内に特に包含される。LFA-1のアンタゴニストにより阻害される好ましい生物学的活性は例えば、それぞれ炎症性疾患または自己免疫疾患と表される望ましくない炎症性障害または免疫応答と関連している。

【0047】

「直接競合阻害剤」または「直接競合アンタゴニスト」は、生物学的標的分子の活性部位に直接結合して、基質がそれに結合するのを直接的に妨げる生体分子、ペプチドおよび合成小有機分子を包含するリガンドを指す。例えば、LFA-1およびICAM-1の相互作用の直接競合阻害剤は、LFA-1に、ICAM-1が結合する部位で結合して、ICAM-1の結合を直接的に妨げる。

【0048】

「アロステリック阻害剤」は、本明細書で使用される場合、阻害されるべき相互作用の結合部位以外の部位で生物学的標的分子に結合する生体分子、ペプチドおよび合成小有機分子を包含するリガンドを指す。相互作用は、生物学的標的分子の形状を変化させて、生物学的標的分子とその基質との通常の複合体を破壊する。このことが、このような複合体形成の通常の活性の阻害をもたらす。例えば、LFA-1およびICAM-1の相互作用のアロステリック阻害剤は、ICAM-1が結合する部位以外の部位でLFA-1に結合するが、LFA-1およびICAM-1の相互作用が低減するようにICAM-1の結合部位を破壊する。

【0049】

生物学的活性薬剤に適用される「選択的阻害」または「選択的に阻害する」という用語は、標的との直接的または間接的相互作用を介して、標的シグナル伝達活性を、標的でないシグナル伝達活性よりも選択的に低減する薬剤の能力を指す。

【0050】

「Th1」および「Th2」は、本明細書で使用される場合、それらが産生および応答するサイトカインならびにそれらが関与している免疫応答により区別される2種の異なる細胞型Th1およびTh2で見出されるヘルパーT細胞を指す。Th1細胞は、IFNg、TNF-bおよびIL-2などの炎症促進性サイトカインを産生し、Th2細胞は、サイトカインIL-4、IL-5、IL-6およびIL-13を産生する。

【0051】

「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、新生物状態の治療で有用な任意の薬剤を指す。抗癌剤の一群は、化学療法剤を含む。「化学療法」は、1種または複数の化学療法薬および/または他の薬剤を癌患者に、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮、頬もしくは吸入または坐剤の形態を包含する様々な方法により投与することを意味する。

【0052】

「細胞増殖」という用語は、分裂の結果として細胞数が変化する現象を指す。この用語はまた、増殖シグナルと一致して細胞形態が変化（例えば、大きさの増大）している細胞成長を包含する。

【0053】

「同時投与」、「～と組み合わせての投与」という用語およびその文法的同意語は、本

明細書で使用される場合、2種以上の薬剤を動物に投与して、両方の薬剤および／またはその代謝産物が同時にその動物中に存在するような投与を包含する。同時投与は、別々の組成物での同時投与、別々の組成物での時間を違えての投与または両方の薬剤が存在する1つの組成物での投与を包含する。

【0054】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、これらに限定されないが、下記で定義される疾患治療を包含する目的の用途を達成するのに十分な本明細書に記載されている化合物の量を指す。治療有効量は、目的の用途(*in vitro*または*in vivo*)または治療される被験体および疾患状態、例えば、被験体の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて変動し得るが、これは、当業者であれば容易に決定することができる。この用語はまた、標的細胞において特定の応答、例えば、血小板接着および／または細胞移動の低減を誘発する用量にも当てはまる。具体的な用量は、選択される具体的な化合物、従われる投与計画、他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、投与される組織および担持される物理的送達系に応じて変動する。

10

【0055】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」または「緩和」または「改善」は本明細書では互換的に使用される。これらの用語は、これらに限定されないが、治療的利益および／または予防上の利益を包含する有利な結果または所望の結果を得るために手法を指している。治療的利益とは、治療される基礎障害の根絶または改善を意味する。また、治療的利益は、患者が依然として基礎障害に苦しめられていることもあるが、患者において改善が観察されるように、基礎障害に関連する生理的症状の1つまたは複数を根絶または改善することで達成される。予防的利益に関して、特定の疾患を発症するリスクのある患者に、または疾患の1つまたは複数の生理的症状を報告している患者に、まだこの疾患の診断が下されていなくても、組成物を投与することができる。生理的症状の進行を予防するために、または基礎障害の進行を予防するために、組成物を投与することができる。

20

【0056】

「治療効果」は、この用語が本明細書で使用される場合、上記の治療的利益および／または予防上の利益を包含する。予防作用には、疾患もしくは状態の出現の遅延もしくは除去、疾患もしくは状態の症状の発症の遅延もしくは除去、疾患もしくは状態の進行の遅延、停止もしくは反転またはそれらの任意の組合せが包含される。

30

【0057】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的使用のため、好ましくは過度の刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織中で使用するのに適した塩を指す。アミン、カルボン酸および他のタイプの化合物の薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、S.M.Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ Pharmaceutical Sciences、66巻：1～19頁(1977年)において薬学的に許容される塩について詳述している。塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中にその場で、または下記で一般的に記載されるように遊離塩基官能基もしくは遊離酸官能基を適切な試薬と反応させることにより別に調製できる。例えば、遊離塩基官能基を、適切な酸と反応させることができる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、それらの適切な薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩；およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウムもしくはマグネシウム塩などの金属塩が含まれ得る。薬学的に許容される無毒性酸付加塩の例は、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、またはイオン交換などの当技術分野において使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロ

40

50

ロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩(hemisulfate)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、ショウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的なアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合は、薬物カルボン酸との直接的な反応により、またはハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用することにより形成される無毒性のアンモニウム、第4級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

10

【0058】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」には、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。薬学的活性物質のためのこのような媒質および薬剤の使用は当分野では周知である。任意の慣用の媒質または薬剤が活性成分と不相容性である場合を除いて、本発明の治療用組成物中のその使用が企図される。補充の活性成分をまた、組成物中に組み込むことができる。

20

【0059】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または加溶媒分解により本明細書に記載されている生物学的に活性な化合物へ変換され得る化合物を示すことが意味されている。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的活性化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、被験体に投与されたときには不活性である、即ちエステルであり得るが、*in vivo*で活性化合物に、例えば、加水分解により遊離カルボン酸に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳動物の生体中で溶解性、組織相容性または遅延放出の利点を示すことが多い(例えば、Bundgaard, H.、Design of Prodrugs(1985年)、7~9頁、21~24頁(Elsiever, Amsterdam)を参照されたい)。プロドラッグに関する論述は、いずれも参考によりその全体が本明細書に援用されるHiguchi, T.ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、14巻およびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に示されている。「プロドラッグ」という用語はまた、そのようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与された場合に*in vivo*で活性化合物を放出する任意の共有結合担体を包含することが意味される。本明細書で記載される場合、活性化合物のプロドラッグは、その改変が日常的な操作で、または*in vivo*で切断されて親の活性化合物になるように活性化合物中に存在する官能基を改変することにより調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物被験体に投与された場合に切断して遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に結合している化合物が含まれる。プロドラッグの例には、これらに限定されないが、アルコールまたはアセトアミドの酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体、活性化合物中のアミン官能基のホルムアミドおよびベンズアミド誘導体などが含まれる。

30

【0060】

「局所治療」は、本明細書で使用される場合、薬物が局所的に送達され、全身的送達を介して送達されない免疫障害または炎症性障害の治療を指す。これには、例えば、薬物が

40

50

胃腸粘膜に G I 管の管腔内から送達される胃腸管の範囲内の多くの異なる局所範囲またはいくつかの異なる局所範囲が包含され得る。他の例は、皮膚の治療であり、この場合、薬物を、皮膚上の多くの異なる位置に、またはいくつかの異なる位置に塗布し得、薬物は、皮膚を介しての吸収により、皮膚内および皮膚に隣接する組織に送達される。別法では、薬物を、肛門粘膜に坐剤を介して送達し、下部 G I 管の粘膜内およびそれに隣接する組織に上皮表面を介して吸収させることができる。

【 0 0 6 1 】

「局所送達」は、本明細書で使用される場合、薬物化合物が治療的使用の部位に運ばれることを指す。これには例えば、製剤を、治療される皮膚の範囲に直接塗布すること、製剤を治療される皮膚の領域に噴霧すること、製剤を鼻腔内に噴霧または吸入させて、薬物を鼻孔通路に投与すること、または眼に点眼液を点眼して眼を治療することが包含される。本発明では、「局所送達」はまた、胃腸管に運ばれて、薬物が胃腸粘膜と接触し、そこで薬物が周囲組織に吸収されて治療効果を発揮するが、血液循環系からその部位に直接送達されることはないような製剤の経口または経鼻投与を包含する。

10

【 0 0 6 2 】

「局所組織濃度」は本明細書で使用される場合、LFA - 1 アンタゴニストが送達および吸収されている組織範囲内の LFA - 1 アンタゴニストの濃度を指す。

【 0 0 6 3 】

「被験体」は、哺乳動物、例えば、ヒトなどの動物を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒト治療および獣医学的用途の両方で有用であり得る。一部の実施形態では、患者は、哺乳動物であり、一部の実施形態では、患者はヒトである。

20

【 0 0 6 4 】

「in vivo」という用語は、被験体の体で生じる事象を指す。

【 0 0 6 5 】

「in vitro」という用語は、被験体の体の外側で生じる事象を指す。例えば、in vitro アッセイは、被験体アッセイの外側で行われる任意のアッセイを包含する。in vitro アッセイは、生細胞または死細胞が使用される細胞ベースのアッセイを包含する。in vitro アッセイはまた、無傷の細胞 (intact cell) は使用されない無細胞アッセイも包含する。

30

【 0 0 6 6 】

別段に述べられていない限り、本明細書に示されている構造はまた、1個または複数の同位体富化された原子の存在においてのみ異なる化合物を包含することが意味されている。例えば、水素がジュウテリウムまたはトリチウムに置き換えられていること、または炭素が¹³C - または¹⁴C - 富化炭素により置き換えられていることを除いて、示されている構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【 0 0 6 7 】

本発明の化合物はまた、その化合物を構成する1個または複数の原子のところで不自然な割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I) または炭素-14(¹⁴C)などの放射性同位体で放射性標識されていてもよい。本発明の化合物の全ての同位体変形物が、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に包含される。

40

【 0 0 6 8 】

範囲が本明細書で、分子量などの物理的特性または化学式などの化学的特性に関して使用される場合、範囲の全ての組合せおよび下位組合せならびにその特定の実施形態が含まれることが意図されている。「約」という用語は、数または数値範囲に関する場合、挙げられている数または数値範囲が実験変動性の範囲内(または統計的実験誤差の範囲内)の近似であることを意味しているので、数または数値範囲は、例えば、述べられた数または数値範囲の1%から15%の間で変動し得る。「含んでいる(comprising)」という用語(および「含む(comprise)」)または「含む(contains)」または「有している(having)」または「包含している(including)」

50

d i n g)」などの関連用語)には、記載されている特徴「からなる (c o n s i s t o f)」、または「本質的にそれからなる (c o n s i s t e s s e n t i a l l y o f)」実施形態、例えば、任意の物質の組成、組成物、方法またはプロセスなどの実施形態が包含される。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される略語は、化学的および生物学的分野の範囲内の慣用の意味を有する。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」という用語は、1つまたは複数の官能基で場合により置換される飽和および不飽和両方の、直鎖(非分枝鎖)または分枝鎖脂肪族炭化水素を包含する。当業者には理解されるように、「脂肪族」は、本明細書では、これらに限定されないがアルキル、アルケニル、アルキニル部分を包含することが意図されている。したがって、本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖および分枝鎖のアルキル基を包含する。類似の規則は、「アルケニル」、「アルキニル」などのような他の一般名にも当てはまる。

10

【 0 0 7 1 】

さらに、本明細書で使用される場合、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などの用語は置換基および非置換基の両方を包含する。ある種の実施形態では、本明細書で使用される場合、「低級アルキル」は、約1~6個の炭素原子を有する(置換、非置換、分枝鎖または非分枝鎖)のアルキル基を示すために使用される。

20

【 0 0 7 2 】

ある種の実施形態では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある種の他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらになお他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1~4個の炭素原子を含有する。したがって具体的な脂肪族基には、例えば、これらに限定されないが、同様に1つまたは複数の置換基を有していてよいメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル部分などが包含される。

30

【 0 0 7 3 】

アルケニル基には、これらに限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニルなどが包含される。代表的なアルキニル基には、これらに限定されないが、エチニル、2-プロピニルなどが包含される。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される場合、「低級アルキレン」という用語は、2つの他の基を一緒に結合する、即ちいずれかの端で例えばメチレン、エチレン、ブチレンなどの別の基に結合されている炭化水素鎖を指す。そのような置換基は、好ましくは、1から10個の炭素、より好ましくは1から5個の炭素である。そのような基は、好ましくはアミノ、アセチルアミノ(窒素原子を介して結合された低級アルキルカルボニル基)またはシクロ低級アルキル基で置換されていてもよい。後者は、好ましくは全部で3から10個(結合した炭素を含めて)、より好ましくは3から6個のメチレンを備える飽和炭化水素環を意味する。

40

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される場合、「脂環式」という用語は、脂肪族および環状化合物の特性を併せ持つ化合物を指しており、これらに限定されないが、1つまたは複数の官能基で場合により置換される単環式もしくは多環式脂肪族炭化水素および架橋シクロアルキル化合物が包含される。

50

【0076】

当業者には理解されるように、「脂環式」は、本明細書では、これらに限定されないが、1つまたは複数の官能基で場合により置換されるシクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を包含することが意図されている。

【0077】

例示的な脂環式基には、これらに限定されないが、例えば、同様に1つまたは複数の置換基を有していてよいシクロプロピル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2-$ シクロブチル、シクロペンチル、 $-CH_2-$ シクロペンチル、シクロヘキシリ、 $-CH_2-$ シクロヘキシリ、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、ノルボルニル部分などが包含される。

10

【0078】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」もしくは「アルキルオキシ」という用語は、酸素原子を通した飽和もしくは不飽和の親分子部分を指す。ある種の実施形態では、アルキル基は、約1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある種の他の実施形態では、アルキル基は、約1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル基は、約1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルコキシの例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ネオペントキシ、*n*-ヘキシリルオキシなどが包含される。

20

【0079】

本明細書で使用される場合、「低級アルコキシ」という用語は、上記でも定義された通り分枝鎖または非分枝鎖であってよく、酸素によって他の基に結合している上記で定義された低級アルキル（即ち、アルキルエーテル）を指す。

【0080】

「アルキルアミノ」という用語は、構造 $-NHR'$ （式中、R'は、本明細書に定義された通りのアルキルである）を有する基を指す。「アミノアルキル」という用語は、構造 NH_2R' （式中は本明細書で定義された通りである）を有する基を指す。ある種の実施形態では、アルキル基は、約1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある種の他の実施形態では、アルキル基は、約1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明で使用されるアルキル基は、約 個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルキルアミノの例には、これらに限定されないが、メチルアミノなどが含まれる。

30

【0081】

本発明の化合物の上記脂肪族（およびその他の）部分の置換基の一部の例には、これらに限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；複素環式；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオが含まれ；R_xには独立して、これらに限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリール（ここで、上記および本明細書に記載した脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってよく、上記および本明細書に記載されたアリールまたはヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換であってよい）が包含される。一般的に適用できる置換基の追加の例は、本明細書に記載される実施例の項に示された特定の実施形態により具体的に説明する。

40

50

【0082】

一般に、本明細書で使用する「芳香族部分」という用語は、それぞれ置換または非置換であってよい、好ましくは3～14個の炭素原子を有する安定な単環式もしくは多環式の不飽和部分を指す。ある種の実施形態では、「芳香族部分」という用語は、各環原子において環の平面に垂直なp-軌道を有し、環内の電子の数が(4n+2)(式中、nは整数である)であるヒュッケル則を満たす平面環(planar ring)を指す。芳香族性についてこれらの基準の1つもしくは全部を満たさない単環式または多環式不飽和部分は、本明細書では「非芳香族」と定義され、「脂環式」という用語に包含される。

【0083】

一般に、本明細書で使用される場合、「ヘテロ芳香族部分」という用語は、それぞれ置換もしくは非置換であってよく；環炭素原子の代わりに環内にO、S、およびNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、好ましくは3～14個の炭素原子を有する安定な単環式もしくは多環式の不飽和部分を指す。ある種の実施形態では、「ヘテロ芳香族部分」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子を含み、各環原子において環の平面に垂直なp-軌道を有し、環内の電子の数が(4n+2)(式中、nは整数である)であるヒュッケル則を満たす平面環を指す。

10

【0084】

また、本明細書で定義された芳香族およびヘテロ芳香族部分は、アルキルまたはヘテロアルキル部分を介して結合されてよく、したがってまた、-(アルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族および-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族部分も包含されることとは理解されるであろう。したがって、本明細書で使用される場合、「芳香族もしくはヘテロ芳香族部分」および「芳香族、(ヘテロアルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族および(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族」という語句は互換可能である。置換基には、これらに限定されないが、安定な化合物の形成をもたらす上述した置換基のいずれか、例えば脂肪族部分について、または本明細書に開示された他の部分について言及された置換基が包含される。

20

【0085】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、当分野におけるこの用語的一般的な意味と大きく相違せず、少なくとも1つの芳香族環を含む不飽和環式部分を指す。ある種の実施形態では、「アリール」は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを包含する1つまたは2つの芳香族環を有する単環式または二環式炭素環系を指す。

30

【0086】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、当分野における本用語的一般的な意味と大きく相違しておらず、5から10個の環原子を有し、そのうちの1個の環原子はS、およびNから選択され、0、1または2個の環原子はSおよびNから独立して選択される追加のヘテロ原子であり；残りの環原子は炭素である環状芳香族ラジカルを指し、この際、このラジカルは例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどの環原子のいずれかを介して分子の残りへ結合している。

40

【0087】

アリールおよびヘテロアリール基(二環式アリール基を含む)は非置換もしくは置換であってよく、この場合、置換は、その上の1つまたは複数の水素原子を、これらに限定されないが：脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；複素環式；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂

50

C H_3 ; - $\text{C} (= \text{O}) \text{R}_x$; - $\text{C} (= \text{O}) \text{N} (\text{R}_x)_2$; - $\text{O C} (= \text{O}) \text{R}_x$; - $\text{O C O}_2 \text{R}_x$; - $\text{O C} (= \text{O}) \text{N} (\text{R}_x)_2$; - $\text{N} (\text{R}_x)_2$; - $\text{S} (\text{O})_2 \text{R}_x$; - $\text{N R}_x (\text{CO}) \text{R}_x$ (式中、 R_x の各々の出現は独立して、これらに限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを包含し、ここで、上記および本明細書に記載された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基はいずれも置換または非置換、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってよく、上記および本明細書に記載された芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリールまたは- (アルキル)ヘテロアリール置換基はいずれも置換もしくは非置換であってよい)を包含する任意の1つまたは複数の上記部分で独立して置き換えることを包含することは理解されるであろう。加えて、任意の2つの隣接基は一緒になって、4員、5員、6員または7員の置換または非置換脂環式または複素環式部分を表すことがあることも理解されるであろう。一般に適用できる置換基の追加の例は、本明細書に記載される実施例において示された特定の実施形態により具体的に説明する。

10

【0088】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、詳細には3から7個、好ましくは3から10個の炭素原子を有する基を指す。適切なシクロアルキルには、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくは複素環式部分の場合のように、これらに限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；複素環式；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(=O)R_x；-C(=O)N(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x (式中、 R_x の各々の出現は独立して、これらに限定されないが脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを包含し、ここで、上記および本明細書に記載された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基は、いずれも置換または非置換、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってよく、上記および本明細書に記載された芳香族、ヘテロ芳香族、アリールまたはヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換であってよい)を包含する置換基で場合により置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなどが含まれる。一般に適用できる置換基の追加の例は、本明細書に記載されている実施例において示された具体的な実施形態により説明する。

20

【0089】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ脂肪族」という用語は、主鎖中の1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されている脂肪族部分を指す。そこで、ヘテロ脂肪族基は、例えば炭素原子の代わりに、1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リンもしくはケイ素原子を含有する脂肪族鎖を指す。ヘテロ脂肪族部分は、直鎖または分枝鎖、そして飽和または不飽和であってよい。ある種の実施形態では、ヘテロ脂肪族部分は、その上の1つまたは複数の水素原子が、これらに限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；複素環式；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(=O)R_x；-C(=O)

30

40

50

N (R_x)₂; - O C (= O) R_x; - O C O₂ R_x; - O C (= O) N (R_x)₂; - N (R_x)₂; - S (O)₂ R_x; - N R_x (CO) R_x (式中、 R_x の各々の出現は独立してこれらに限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを包含し、ここで、上記および本明細書に記載された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基はいずれも置換または非置換、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってよく、上記および本明細書に記載された芳香族、ヘテロ芳香族、アリールまたはヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換であってよい) を包含する 1 つまたは複数の部分で独立に置き換えられることにより置換されている。一般に適用できる置換基の追加の例は、本明細書に記載されている実施例において示された具体的な実施形態により説明する。

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用する「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」または「複素環式」という用語は、ヘテロ脂肪族化合物および環式化合物の特性を併せ持つ化合物を指し、これらに限定されないが、5 ~ 16 個の原子を有する飽和および不飽和の単環式もしくは多環式環系（ここで、少なくとも 1 つの環原子は S および N （ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよい）から選択されるヘテロ原子であり、環系は場合により本明細書に定義された 1 つまたは複数の官能基で置換されている）が含まれるがそれらに限定されない。ある種の実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」または「複素環式」という用語は、これらに限定されないが、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 1 から 3 個の間のヘテロ原子を有する縮合 6 員環を含む二環式または三環式基を包含する、少なくとも 1 つの環原子が、S および N から選択されるヘテロ原子である（ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよい）非芳香族の 5 員、6 員もしくは 7 員環もしくは多環式基を指し、ここで、（ i ） 5 員環はそれぞれ 0 から 2 個の二重結合を有し、6 員環はそれぞれ 0 から 2 個の二重結合を有し、7 員環はそれぞれ 0 から 3 個の二重結合を有し、（ i i ） 窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、（ i i i ） 窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよく、（ i v ） 上記の複素環はいずれもアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合していてよい。代表的な複素環には、これらに限定されないが、フラニル、ピラニル、ピロリル、チエニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソキサゾリジニル、ジオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、ジチアゾリル、ジチアゾリジニル、テトラヒドロフリルおよびそれらのベンゾ融合誘導体などの複素環が包含される。ある種の実施形態では、「置換複素環またはヘテロシクロアルキルまたは複素環式」基が利用され、これは、本明細書で使用される場合、その上の 1 つ、2 つもしくは 3 つの水素原子が、これらに限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；複素環式；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；C 1；B r；I；- OH；- NO₂；- CN；- CF₃；- CH₂CF₃；- CHCl₂；- CH₂OH；- CH₂CH₂OH；- CH₂NH₂；- CH₂SO₂CH₃；- C (= O) R_x；- C (= O) N (R_x)₂；- O C (= O) R_x；- OCO₂R_x；- OC (= O) N (R_x)₂；- N (R_x)₂；- S (O)₂ R_x；- NR_x (CO) R_x (式中、 R_x の各々の出現は独立に、これらに限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを包含し、ここで、上記および本

10

20

30

40

50

明細書に記載された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってよく、上記および本明細書に記載された芳香族、ヘテロ芳香族、アリールまたはヘテロアリール置換基はいずれも、置換または非置換であってよい)で独立に、置き換えられていることにより置換されている上記で定義された通りの複素環またはヘテロシクロアルキルまたは複素環式基を指す。加えて、上記および本明細書に記載された脂環式または複素環式部分はいずれも、それに縮合したアリールまたはヘテロアリール部分を含んでいてよいことは理解されるであろう。

【0091】

本明細書で使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を指す。 10

【0092】

「ハロアルキル」という用語は、それに結合した1、2、もしくは3個のハロゲン原子を有する上記で定義された通りのアルキル基を意味しており、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチルなどのような基により例示される。

【0093】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、第1級($-NH_2$)、第2級($-NH R_x$)、第3級($-NR_x R_y$)または第4級アミン($-N^+ R_x R_y R_z$) (式中、 R_y および R_z は独立に、本明細書に定義された通りの脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族またはヘテロ芳香族部分である)を指す。アミノ基の例には、これらに限定されないが、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノおよびプロピルアミノが含まれる。 20

【0094】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、一般式 $-C(=O)R$ (式中、 R は、本明細書に定義された通りの脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族またはヘテロ芳香族部分である)を有する基を指す。

【0095】

本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」という用語は、一般式 $-SO_2NR_xR_y$ の基 (式中、 R_x および R_y は独立に、水素または本明細書に定義された通りの脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族もしくはアシル部分である)を指す。 30

【0096】

本明細書で使用される場合、「ベンズアミド」という用語は、一般式 $PhNR_x$ (式中、 R_x は、水素または本明細書に定義された通りの脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族もしくはアシル部分である)の基を指す。

【0097】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などの用語は、置換および非置換、飽和および不飽和、ならびに直鎖および分枝鎖の基を包含する。同様に、「脂環式」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」などの用語は、置換および非置換、ならびに飽和および不飽和の基を包含する。加えて、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキニル」、「芳香族」、「ヘテロ芳香族」、「アリール」、「ヘテロアリール」などの用語は、置換基および非置換基の両方を包含する。 40

【0098】

本明細書で使用される場合、「天然アミノ酸」という用語は、天然に生じるタンパク質中に見出される一般に天然に生じるL-アミノ酸：グリシン(Gly)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、リシン(Lys) 50

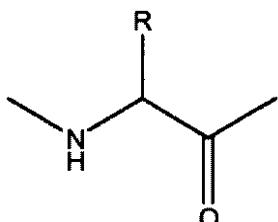
s)、アルギニン(Arg)、ヒスチジン(His)、プロリン(Pro)、セリン(Ser)、トレオニン(Thr)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、システイン(Cys)およびメチオニン(Met)のいずれか1種を指す。

【0099】

本明細書で使用される場合、「非天然アミノ酸」という用語は、天然アミノ酸ではない全てのアミノ酸を指す。これには、例えば、-、-、D-、L-アミノ酸残基および一般式：

【0100】

【化8】



[式中、側鎖Rは、天然に生じるアミノ酸側鎖以外である]の化合物が含まれる。

【0101】

より一般的には、本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸を包含する。

【0102】

本発明は、局所送達のために適切な製剤化LFA-1アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を提供する。詳細には、LFA-1アンタゴニストは、迅速な全身クリアランス速度を有することにより局所治療に特に良好に適している。本発明はまた、本発明のLFA-1局所製剤を使用して、免疫関連障害を治療および予防する方法を包含する。局所的に送達される局所LFA-1アンタゴニスト治療の利点には、活性化合物の目的部位へのより高濃度の送達、活性化合物の迅速な送達およびより低い全身循環レベルによる低い全身作用が含まれる。

【0103】

本発明の様々な態様を、下記のサブセクションでさらに詳述する。

【0104】

局部局所治療のためのLFA-1アンタゴニスト組成物

本発明は、免疫関連障害を局部治療するための製剤を包含する。製剤は、被験体に対し局所送達するために適した組成物中にLFA-1アンタゴニストを含む。組成物には、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、微粒子、ナノ粒子、生体接着剤などが含まれ得る。製剤はさらに、活性化合物の送達を促進するか、治療効果を増強するか、二次的効果を有するか、または副作用を最小化するための成分などの追加的な成分を包含してもよい。本発明の製剤を、下記でより十分に記載する。

【0105】

本発明の局所製剤は、LFA-1アンタゴニストを治療剤として含有する。本発明の好ましい実施形態では、本発明のLFA-1アンタゴニストは、迅速な全身クリアランス速度を有する。ICAMとのLFA-1の相互作用は、全体で様々な全身作用を発揮する。LFA-1アンタゴニストを使用しての障害の治療は、例えば投与部位以外の望ましくない位置でのLFA-1アンタゴニスト活性による望ましくない作用をもたらすこともある。本発明は、全身循環からは急速に除去されるLFA-1アンタゴニストを利用する。炎症性障害または免疫障害の部位への局所送達を利用することにより、望ましくない全身作

10

20

30

40

50

用は最小化される一方で、局所治療はなお可能である。本発明のLFA-1アンタゴニストは典型的には、最小の全身LFA-1アンタゴニスト活性を有する。一部の実施形態では、本発明のLFA-1アンタゴニストは、検出不可能な全身LFA-1アンタゴニスト活性を有し得る。

【0106】

全身クリアランス速度は、当分野で公知の様々な手段により算出することができる。例えば、薬物についてのクリアランス速度を、製剤を投与した後、例えば、単回静脈内注射の後の血漿からの薬物の消失速度に関する薬物濃度時間プロファイルに関して薬物濃度時間プロファイルを分析することから算出することができる。当業者であれば、全身クリアランス速度を算出および測定するための様々な方法を使用することができる。例えば、消失速度を、薬物の放射性標識された形態の吸収、分布、代謝および排泄を分析することにより、ガスクロマトグラフィー(Sapirsteinら、1955年、Am. Jour. Physiol.、181巻、330頁；米国特許第4,908,202号)、液体クロマトグラフィー-質量分析法(LCMS)またはHPLC法などの血漿での薬物レベルを測定する他の手段により、測定することができる。他の例として、クリアランス速度は、物質の血漿レベル(血漿試料の分析により決定される)が一定になり、注入速度が血漿からのクリアランス速度とその点で等しくなる平衡が達成されるまで、連続的な静脈内注入により製剤を被験体に導入することにより算出することができる(Earleら、1946年、Proc. Soc. Exp. Biol. Med.、62巻、262頁から)。

10

【0107】

迅速な全身クリアランスは、肝臓、腎臓または他の臓器でのクリアランスまたは代謝を介し得る。ラットの肝臓を介してのクリアランス速度のデータを、選択された化合物に関して図1に示す(実施例11も参照されたい)。クリアランスが特定の臓器で生じる場合には、クリアランス速度は、特定の臓器への血流に関連している。化合物が特定の種で除去される機構を知ることにより、他の動物でのクリアランス速度を、相対寸法変換(alloometric scaling)により算出することができる。例えば、本発明の化合物、化合物12は、ラットの肝臓を介して除去されることが公知である。ラットで算出されたクリアランス速度を元に、化合物のクリアランスを、様々な動物に関して、公知のラットでの血流を他の動物と比較することを元に寸法変換(scale)することができる(DaviesおよびMorris、「Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans」Pharmaceutical Research(1993年)10巻：1093～5頁を参照されたい)。本発明のLFA-1アンタゴニストは、ヒトに寸法変換すると心拍出量、肝臓血流または腎臓血流を達成する全身クリアランス速度を有し得る。寸法変換は、心拍出量、肝臓血流または腎臓血流のパーセントに基づき得る。例えば、ラット肝臓血流の100%は、約55mL/分/kgであり、ヒト肝臓血流の100%は、約20mL/分/kgであろう。一部の実施形態では、本発明の組成物は、肝臓血流の少なくとも5%のクリアランス速度を有する。ヒトでは、これは、1mL/分/kgのクリアランス速度を意味するであろう。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、ヒトでの肝臓血流速度の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%のクリアランス速度を有する(20mL/分/kgのヒト肝臓でのクリアランス速度であろう)。さらに他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、ヒトでの肝臓血流速度の少なくとも約110%、120%、130%、140%、150%、175%、200%、220%、240%、260%、280%、300%、320%、340%、360%、380%、400%、420%、440%、460%、480%または500%のクリアランス速度を有する。

20

30

【0108】

本発明のクリアランス速度は、約1～500mL/分/kgのヒトに寸法変換されたクリアランス速度を包含し得る。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約1mL/分/kg以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA-1

40

50

アンタゴニストは、約 2 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 3 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 5 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 7 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 10 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 15 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 20 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 25 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 30 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 40 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、約 50 mL / 分 / kg 以上の全身クリアランス速度を有し得る。さらに他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、少なくとも約 60、65、70、75、80、85、90、95 または 100 mL / 分 / kg の全身クリアランス速度を有し得る。

10

【0109】

本発明の他の態様では、本発明の LFA - 1 アンタゴニストは、LFA - 1 と ICAM - 1 との結合に対して阻害作用を有する。本発明の LFA - 1 アンタゴニストの阻害作用は、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの直接の細胞結合、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA) またはバイオセンサーの使用を包含する様々な当分野で公知の結合アッセイのいずれかを使用して試験することができる。薬物の阻害作用は典型的には、生物学的プロセスの 50% を阻害するためにどれほどの化合物が必要であるかを測定する IC50 値として測定される。別法では、阻害作用は、薬物が機能して所望の作用の 50% を達成する有効濃度を測定する EC50 値として算出することができる。例えば、EC50 値を測定すると、LFA - 1 を発現する T 細胞と ICAM - 1 との結合の阻害を算出することができる。例えば、LFA - 1 を発現することが公知の T 細胞系を使用して、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの結合を阻害することにより、IC50 値を算出することができる。例として、T 細胞系 HuT78 (ATCC TIB - 161) を、徐々に濃度を上げた LFA - 1 アンタゴニストの存在下で、ICAM - 1 をコーティングしたプレートに結合させることができる (実施例 1 を参照されたい)。一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、LFA - 1 および ICAM - 1 の間の相互作用の直接競合阻害剤である。LFA - 1 アンタゴニストに関する競合結合実験の例は、当分野で記載されている。例えば、その内容が参照により本明細書に明らかに援用される米国特許出願公開第 2005 / 0148588 号および米国特許仮出願第 60 / 999,571 号; Gadekら、Science、295巻、1086 ~ 1089 頁、2002 年および Keating ら、Protein Science、15巻、290 ~ 303 頁、2006 年に記載されている。EC50 または IC50 を、下記の実施形態において使用することができる。このようなアッセイは、直接競合阻害剤である阻害剤を同定するために使用することができる。

20

30

40

【0110】

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの HuT78 細胞結合を 10 μM 以下の EC50 で阻害する。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの HuT78 またはジャーカット細胞結合を 1 μM 以下の EC50 で阻害する。別法では、LFA - 1 アンタゴニストは、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの HuT78 またはジャーカット細胞結合を 100 nM 以下の EC50 で阻害する。一部の他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、ICAM - 1 をコーティングしたプレートへの HuT78 またはジャーカット細胞結合を 10、5 または 1 nM 以下の EC50 で阻害する。選択

50

された式 I および式 I I の L F A - 1 アンタゴニストに関する I C A M - 1 への H u T 7 8 細胞結合の阻害のデータを図 1 に示す。

【 0 1 1 1 】

本発明の L F A - 1 アンタゴニストの阻害作用はまた、 L F A - 1 と I C A M - 1 との結合後の公知の下流事象を使用して試験することもできる。例えば、 I L - 2 は、スーパー抗原スタフエンテロトキシン B (S E B) または他の炎症性刺激による刺激後の一次培養においてヒト T - 細胞から放出されることが公知である。

【 0 1 1 2 】

一実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 S E B で刺激された一次培養において末梢血単核細胞 (P B M C) からの I L - 2 放出を 1 0 m M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で阻害する。他の実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 S E B で刺激された一次培養において末梢血単核細胞 (P B M C) からの I L - 2 放出を 1 m M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で阻害する。さらに他の実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 S E B で刺激された一次培養において末梢血単核細胞 (P B M C) からの I L - 2 放出を 1 0 0 μ M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で阻害する。一部の実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 S E B で刺激された一次培養において末梢血単核細胞 (P B M C) からの I L - 2 放出を 1 0 μ M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で阻害する。本発明は、 L F A - 1 アンタゴニストが、 S E B で刺激された一次培養において末梢血単核細胞 (P B M C) からの I L - 2 放出を 1 μ M 、 1 0 0 n M 、 1 0 n M または 1 n M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で阻害する他の実施形態を提供する。一部の実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 P B M C が S E B で刺激された場合に、 2 種以上の炎症性サイトカインの放出を 1 μ M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で同時に阻害する。 L F A - 1 アンタゴニストはまた、 P B M C が S E B で刺激された場合に、 2 種以上のサイトカインの放出を 1 0 0 n M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で同時に阻害し得る。さらなる実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 P B M C が S E B で刺激された場合に、 I L - 2 および I L - 4 の放出を 5 0 0 n M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で同時に阻害する。これは、 I L - 2 および I L - 4 放出が T h 1 および T h 2 リンパ球媒介炎症性疾患において重要な役割を果たすので特に重要である。さらに他の実施形態では、 L F A - 1 アンタゴニストは、 P B M C が S E B で刺激された場合に、 I L - 1 (アルファ) 、 I L - 1 (ベータ) 、 I L - 2 、 I L - 4 、 I L - 5 、 I L - 1 0 、 I L - 1 3 、インターフェロンガンマ、 M I P - 1 (アルファ) 、 M C P - 1 、 T N F (アルファ) および G M - C S F の放出を 1 μ M 以下の I C 5 0 または E C 5 0 で同時に阻害する。

【 0 1 1 3 】

L F A - 1 アンタゴニストを、局所治療有効濃度が達成されるように送達する。例えば、治療有効濃度を、約 1 n M を超える L F A - 1 の局所組織濃度で達成し得る。他の実施形態では、局所治療有効濃度を、約 1 0 n M を超える L F A - 1 の局所組織濃度で達成し得る。一部の他の実施形態では、局所治療有効濃度を、約 1 0 0 n M を超える L F A - 1 の局所組織濃度で達成し得る。さらに他の実施形態では、局所治療有効濃度を、約 1 μ M を超える L F A - 1 の局所組織濃度で達成し得る。他の実施形態では、局所治療有効濃度を、約 1 0 μ M を超える L F A - 1 の局所組織濃度で達成し得る。他の実施形態では、局所治療有効濃度を、低い全身レベルを維持しつつ達成する。例えば、一部の実施形態では、約 1 n M 、約 1 0 n M 、約 1 0 0 n M 、約 1 μ M または約 1 0 μ M の局所治療有効濃度を、 1 μ M 未満の全身薬物濃度を維持しつつ達成する。他の実施形態では、約 1 n M 、約 1 0 n M 、約 1 0 0 n M 、約 1 μ M または約 1 0 μ M の局所治療有効濃度を、 1 0 0 n M 未満の全身薬物濃度を維持しつつ達成する。さらに他の実施形態では、約 1 n M 、約 1 0 n M 、約 1 0 0 n M 、約 1 μ M または約 1 0 μ M の治療有効濃度を、 1 0 n M 未満の全身薬物濃度を維持しつつ達成する。本発明は、約 1 n M 、約 1 0 n M 、約 1 0 0 n M 、約 1 μ M または約 1 0 μ M の治療有効濃度を、 1 n M 未満の全身薬物濃度で達成する他の実施形態を提供する。全身薬物濃度は、当分野で公知で、上記で開示された様々な方法のいずれかを使用して血漿濃度により測定することができる。

10

20

30

40

50

【0114】

本発明の他の態様では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度を、治療有効レベルで長期間維持する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所組織濃度が治療有効レベルで一定の時間量または用量間で維持されることが望まれ得る。局所治療有効レベルを長期間維持することができるLFA-1アンタゴニストを選択することにより、1日当たり複数回の用量を投与することなく、被験体は治療効果を達成し得る。例えば、本発明のLFA-1アンタゴニストは、眼に約1%溶液で送達されると、投薬後16~24時間、眼用薬の1日1回投与の正当な資格に対して十分と考えられる期間、約1μMを上回る局所組織濃度レベルで存在し得る。本発明のLFA-1アンタゴニストの局所投与は、約1%液剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤として皮膚に送達されると、約1μMを上回る表皮および真皮中の局所組織濃度レベルを24時間もたらし得る。局所組織濃度レベルは、放射性同位元素標識分析などの当分野で公知の様々な方法のいずれかにより測定することができる。

10

【0115】

一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約1μMを超える局所組織濃度を、被験体への投与後少なくとも約2時間、約4時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間または約24時間有する。

20

【0116】

他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約100nMを超える局所組織濃度を、被験体への投与後少なくとも約2時間、約4時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間または約24時間有する。

20

【0117】

他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約100nMを超える局所組織濃度を、被験体への投与後少なくとも約2時間、約4時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間または約24時間有する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約100nMを超える局所組織濃度で、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間または約24時間まで維持される。

30

【0118】

さらに他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約10nMを超える局所組織濃度を被験体への投与後少なくとも約2時間、約4時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間または約24時間有する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストを、約10nMを超える局所組織濃度レベルで約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間または約24時間まで維持する。

40

【0119】

本発明はまた、LFA-1アンタゴニストが、約1nMを超える局所組織濃度を被験体への投与後少なくとも約2時間、約4時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間または約24時間有する実施形態を提供する。

【0120】

LFA-1アンタゴニスト化合物

特異的LFA-1アンタゴニスト化合物が当分野では以前に記載されており、それらを本発明において使用することができる。例えば、LFA-1アンタゴニストは、その内容

50

がそれぞれ、参照により本明細書に明らかに援用される米国特許第7,314,938号、米国特許出願公開第2006/0281739号、米国特許出願第12/288,330号および同時係属米国出願WSGRドケット番号第32411-712.201号、第32411-709.201号および32411-710.201号に記載されている。化合物は、これらの参考文献に記載されている通りに合成することができる。

【0121】

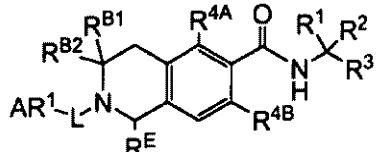
一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、LFA-1およびICAM-1の相互作用の直接競合阻害剤である。

【0122】

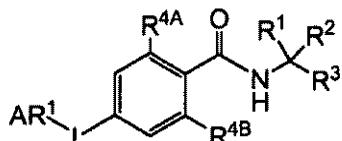
一部の実施形態では、本発明のLFA-1アンタゴニストは、式(I)または(II)、および/または薬学的に許容されるその塩またはエステルの構造を有する：

【0123】

【化9】



(I)



(II)

[式中、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mアリール、-(CH₂)_mヘテロアリール(ここで、mは0~6である)、-CH(R^{1A})(OR^{1B})、-CH(R^{1A})(NHR^{1B})、U-T-Q、またはU-T-Qで場合により置換される脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族もしくはヘテロ脂環式部分であり、

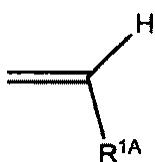
Uは、存在しないか、-O-、-S(O)_{0~2}-、-SO₂N(R^{1A})、-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=O)-、-N(R^{1A})C(=O)-O-、-N(R^{1A})C(=O)-N(R^{1B})-、-N(R^{1A})C(=O)-SO₂-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、-C(=O)-N(R^{1A})-、-OC(=O)N(R^{1A})-、-C(=N-R^{1E})-、-C(=N-R^{1E})-O-、-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-O-C(=N-R^{1E})-N(R^{1A})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-O-、-N(R^{1A})C(=N-R^{1E})-N(R^{1B})-、-P(=O)(OR^{1A})-O-または-P(=O)(R^{1A})-O-であり；

Tは、存在しないか、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり；

Qは、水素、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、-OR^{1B}；-SR^{1B}；-N(R^{1B})₂、-NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)N(R^{1B})₂、-NHC(=O)R^{1B}、-NH₂SO₂R^{1B}、NH₂SO₂N(R^{1B})₂、-NH₂SO₂NHC(=O)OR^{1B}、-NHC(=O)NH₂SO₂R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)OR^{1B}、C(=O)NHC(=O)R^{1B}、-C(=O)NHC(=O)N(R^{1B})₂、-C(=O)NHSO₂R^{1B}、-C(=O)NHSO₂N(R^{1B})₂、C(=S)N(R^{1B})₂、-SO₂R^{1B}、-SO₂OR^{1B}、-SO₂N(R^{1B})₂、-SO₂NHC(=O)OR^{1B}、-OC(=O)-N(R^{1B})₂、-OC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHC(=O)R^{1B}、-OC(=O)NHSO₂R^{1B}、-OSO₂R^{1B}または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはR¹およびR²は一緒になって、脂環式または複素環式部分であるか、または一緒に、

【0124】

【化10】



であり、

R^{1A} および R^{1B} の各々の出現は独立に、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分、 $-C(=O)R^{1C}$ または $-C(=O)NR^{1C}R^{1D}$ であり；ここで、 R^{1C} および R^{1D} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{1E} は、水素、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分、 $-CN$ 、 $-OR^{1C}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ または $-SO_2R^{1C}$ であり；

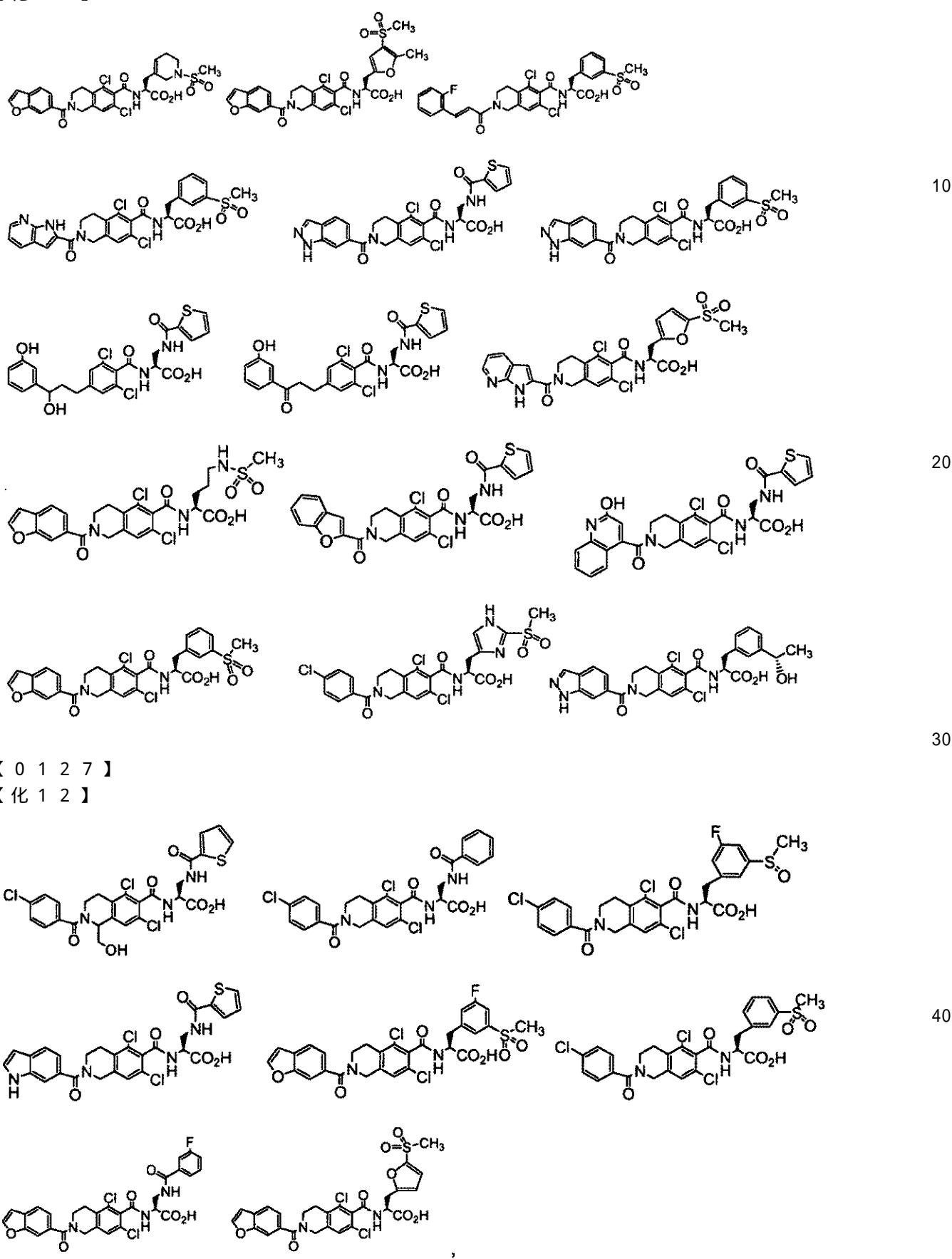
R^3 は、 $-C(=O)OR^{3A}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-CH_2OR^{3A}$ 、 $-CH_2OC(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)NH(R^{3A})$ 、 $-CH_2X^0$ であり； R^{3A} の各々の出現は独立に、水素、保護基、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール ヘテロアルキルヘテロアリール部分、または薬学的に許容される塩もしくはエステルであるか、または R^{3A} は、 R^1 および R^2 と一緒にになって、複素環式部分を形成し；ここで、 X^0 は、F、Br または I から選択されるハロゲンであり；

R^{4A} および R^{4B} は独立に、F、Cl、Br または I から選択されるハロゲンであり； R^{B1} 、 R^{B2} および R^E は独立に、水素または置換もしくは非置換低級アルキルであり；

AR^1 は、単環式または多環式アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、脂環式または複素環式部分であり；

L は、存在しないか、または $V-W-X-Y-Z$ であり、ここで、 V 、 W 、 X 、 Y および Z の各々の出現は独立に、存在しないか、 $C=O$ 、 NR^{L1} 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})$ $=$ $=C(R^{L1})-$ 、 $-C(R^{L1})(R^{L2})$ 、 $C(=N-OR^{L1})$ 、 $C(=NR^{L1})$ 、 $-N=$ 、 $S(O)_{0~2}$ ；置換もしくは非置換 $C_{1~6}$ アルケニリデンまたは $C_{2~6}$ アルケニリデン鎖であり、ここで、2個までの非隣接メチレン単位は独立に、場合により $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(C=O)NR^{L3}-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-OC(O)NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}-$ 、 $-NR^{L3}NR^{L4}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}CO_2-$ 、 $NR^{L3}C(=O)NR^{L4}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L3}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}SO_2NR^{L4}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{L3}-$ により置き換えられており； R^{L3} および R^{L4} の各々の出現は独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシル；または脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールもしくはアルキルヘテロアリール部分であり； R^{L1} および R^{L2} の各々の出現は独立に、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、アミノ、保護アミノ、チオ、保護チオ、ハロゲン、シアノ、イソシアネート、カルボキシ、カルボキシアルキル、ホルミル、ホルミルオキシ、アジド、ニトロ、ウレイド、チオウレイド、チオシアナト、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、スルホニアミド、ベンズアミド、トシリルまたは脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール部分であるか、または R^{L1} および R^{L2} の1つまたは複数の出現は、一緒にになって、または V 、 W 、 X 、 Y または Z の1つと一緒にになって、脂環式または複素環式部分を形成しているか、またはアリールまたはヘテロアリール部分を形成している]。

本発明の化合物には、下記
【0126】
【化11】



ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが含まれる。

【0128】

加えて、LFA-1アンタゴニストは、非晶質形態で使用することができるか、またはLFA-1アンタゴニストは、同時係属出願ドケット番号32411-712.101に記載されている結晶形のいずれかであってよいことが想定されている。本発明の一部の実施形態では、式(I)の化合物は、約18.2、21.4、および22.7度の反射角2に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを含む化合物12の形態A；約12.1、17.1、および18.5度の反射角2に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを含む化合物12の形態B；約4.8、17.8、および21.5度の反射角2に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを含む化合物12の形態C；約17.6、21.7、および24.8度の反射角2に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを含む化合物12の形態D；約5.12、8.26、および17.8度の反射角2に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを含む化合物12の形態E；90%より高い純度を含む化合物12の非晶質形態；または任意のその組合せである。

【0129】

一部の実施形態では、式Iまたは式IIのLFA-1アンタゴニストは塩である。代表的なアルカリもしくはアルカリ土類金属塩には、これらに限定されないが、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムが包含される。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合は、薬物カルボン酸と直接反応させることにより、またはハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用することにより形成される無毒性のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが包含される。一実施形態では、LFA-1アンタゴニストを、本発明の方法では、カルボン酸のナトリウム塩として使用する。

【0130】

LFA-1への結合に特異的な抗体を本発明では使用することができる。例えばICA M-1などのCAMまたはLFA-1などの白血球インテグリンの、これらの分子の一方もしくは両方に対して向けられた抗体によるブロッキングは、炎症応答を阻害し得る。先行する研究が、抗CD11a MAbが多くのT細胞依存性免疫機能にin vitroで、かついくつかの免疫応答にin vivoで及ぼす作用について調査している。in vitroにおいて、抗CD11a MAbはT細胞活性化(Kuypers T.W.、Roos D. 1989年「Leukocyte membrane adhesion proteins LFA-1, CR3 and p150, 95: a review of functional and regulatory aspects」、Res. Immunol.、140巻：461～465頁；Fischer A、Durandy A、Sterkers G、Grisceill C. 1986年「Role of the LFA-1 molecule in cellular interactions required for antibody production in humans」、J. Immunol.、136巻、3198頁；target cell lysis by cytotoxic T-lymphocytes (Krenskyら、上記)、免疫コンジュゲートの形成(Sanders VM、Snyder JM、Uhr JW、Vitetta ES.、「Characterization of the physical interaction between antigen-specific B and T cells」、J. Immunol.、137巻：2395頁(1986年)；Mentzer SJ、Gromkows ki SH、Krensky AM、Burakoff SJ、Martz E.、1985年「LFA-1 membrane molecule in the regulation of homotypic adhesions of human B lymphocytes」、J. Immunol.、135巻：9頁)およびT細胞の血管内皮への接着(Lo SK、Van Seventer GA、Levin SM、Wright SD.、「Two leukocyte receptors (CD11a/CD18 and CD11b/CD18) mediate transient ad-

10

20

30

40

50

hesion to endothelium by binding to different ligands.、J. Immunol.、143巻：3325頁(1989年)を阻害する。2種の抗CD11a Mab、HI 111およびG43-25Bは、Pharmingen/BD Biosciences社から入手できる。抗ネズミモノクローナル抗体M17は、ヒト疾患および治療のマウスモデルにおいてLFA-1媒介障害の治療に関して研究されている(米国特許第5,622,700号明細書)。加えて、F8.8、CBR LFA 1/9、BL5、May.035、TS1/11、TS1/12、TS1/22、TS2/14、25-3-1、MHM2およびエファリズマブを包含する研究は、ICAMの結合と白血球機能をブロックする際にこれらの抗体が占めたLFA-1上の結合部位の範囲を評価した。Lu, C; Shimaoka, M.; Salas, A.; Springer, T.A. 2004年、「The Binding Sites for Competitive Antagonistic, Allosteric Antagonistic, and Agonistic Antibodies to the I Domain of Integrin LFA-1」J. Immun.、173巻：3972～3978頁およびその中の参考文献を参照されたい。詳細には、エファリズマブでのLFA-1の>90%占有は、臨床試験においてPASIスコアで50%を超える臨床改善をもたらすことが判明しており、エファリズマブの効力を証明している(D.L.Mortensonら J Clin Pharmacol、2005年；45巻：286～298頁、「Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Weekly Subcutaneous Efalizumab Doses in Patients With Plaque Psoriasis」を参照されたい)。

10

20

30

40

50

【0131】

ペプチドもまた、LFA-1とICAM-1との相互作用を減少させる際に使用するために調査されており、これらは、本発明で使用することができる。IgGのFc領域を含有していないポリペプチドは、米国特許第5,747,035号に記載されており、これらは、LFA-1媒介障害、詳細には糖尿病性網膜症を治療するために使用することができる。第1はICAM-1の調節因子であり、第2はLFA-1から得た配列を備えたブロッキングペプチドである二重ペプチドの使用は、LFA-1とICAM-1との相互作用を減少させるために米国特許第5,843,885号に記載されている。環状ペプチドは、LFA-1:ICAM-1相互作用の阻害剤として米国特許第6,630,447号に記載されている。

【0132】

低分子アンタゴニスト、例えば、LFA-1のCD11aドメインに結合するスタチンを本発明では使用することができる。Kallen, J.、Welzenbach, K.、Ramage, P.、Geyl, D.、Kriwacki, R.、Legge, G.、Cottens, S.、Weitz-Schmidt, G.およびHommel, U.、1999年「Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I-domain」、J. Mol. Biol.、292巻：1～9頁；およびWeitz-Schmidt, G.、Welzenbach, K.、Brinkmann, V.、Kamata, T.、Kallen, J.、Bruns, C.、Cottens, S.、Takada, Y.およびHommel, U.、2001年、Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site、Nature Med.、7巻：687～692頁；およびFrenette, P.S. 2001年「Locking a leukocyte integrin with statins」、N. Engl. J. Med.、345巻：1419～1421頁を参照されたい。メビノリン/コンパクチンモチーフに由来する分子もまた、LFA-1に対する活性を示す。Welzenbach, K.、Hommel

, U. および Weitz-Schmidt, G. 2002年「Small molecule inhibitors induce conformational changes in the I domain and the I-like domain of Lymphocyte Function-Associated Antigen-1」、J. Biol. Chem.、277巻：10590～10598頁および米国特許第6,630,492号を参照されたい。

【0133】

加えて、当分野で認められている他の公知のLFA-1アンタゴニストを本発明では使用することができる。例えば、ヒダントインをベースとする阻害剤のファミリーをLFA-1アンタゴニストとして使用できる。Kelly, T. A.、Jeanfavre, D. D.、McNeil, D. W.、Woska, J. R. Jr.、Reilly, P. L.、Mainolfi, E. A.、Kishimoto, K. M.、Nabozny, G. H.、Zinter, R.、Bormann, B. - J. および Rothlein, R. 1999年、「Cutting edge: a small molecule antagonist of LFA-1-mediated cell adhesion」、J. Immunol.、163巻：5173～5177頁を参照されたい。これらの化合物は、LFA-1のアロステリック阻害剤であると考えられる。他の例として、新規なp-アリールチオシンナミドのファミリーは、LFA-1のアンタゴニストとして作用し得る。Liu, G. ; Link, J. T. ; Pei, Z. ; Reilly, E. B. ; Nguyen, B. ; Marsh, K. C. ; Okasinski, G. F. ; von Geldern, T. W. ; Ormes, M. ; Fowler, K. ; Gallatin, M. 2000年、「Discovery of novel p-aryltiophiocinnamides as antagonists of leukocyte function-associated antigen-1/intracellular adhesion molecule-1 interaction. 1. Identification of an additional binding pocket based on an anilino diaryl sulfide lead.」J. Med. Chem. 43巻、4015～4030頁を参照されたい。

【0134】

小分子阻害剤の他のファミリーは、刊行物(Gadek, T. R.、Burdiick, D. J.、McDowell, R. S.、Stanley, M. S.、Marsters, J. C. Jr.、Paris, K. J.、Oare, D. A.、Reynolds, M. E.、Ladner, C.、Zioncheck, K. A.、Lee, W. P.、Gribling, P.、Dennis, M. S.、Skelton, N. J.、Tumas, D. B.、Clark, K. R.、Keating, S. M.、Beresini, M. H.、Tolley, J. W.、Presta, L. G. および Bodary, S. C. 2002年、「Generation of an LFA-1 antagonist by the transfer of the ICAM-1 immunoregulatory epitope to a small molecule」、Science、295巻：1086～1089頁およびオンライン上の補足材料を参照されたい)ならびに米国特許第6,872,735号、米国特許第6,667,318号、米国特許第6,803,384号、米国特許第6,515,124号、米国特許第6,331,640号を包含する特許および米国特許出願公開第2002/0119994号、米国特許出願公開第2004/0058968号、米国特許出願公開第2005/0080119号、WO99/49856、WO00/21920、WO01/58853、WO02/59114、WO05/044817などを包含する特許出願に開示されている。挙げられた参考文献すべての内容は、その全体が参照により援用される。

【0135】

LFA-1アンタゴニストの局所製剤

本発明は、免疫関連障害の局部治療に適している。製剤は、被験体への局所送達に適し

10

20

30

40

50

た組成物中に LFA - 1 アンタゴニストを含有する。組成物には、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、散剤、結晶形態、噴霧剤、フォーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、生体接着剤などが包含され得る。製剤はさらに、活性化合物の送達を促進するか、治療効果を増強するか、二次的効果を有するか、または副作用を最小化するための成分などの追加的な成分を包含してもよい。このような製剤は、これらに限定されないが、眼、皮膚、口、鼻、腔粘膜および肛門粘膜などの投与部位への LFA - 1 アンタゴニストの有効な送達を可能にする。

【0136】

1種または複数の活性薬剤と賦形剤との特定の組合せは、化学的相容性により大部分決定することができる。即ち、各活性薬剤は、治療効力を損なうかあるいは毒性または他の有害反応の可能性を高めるように、相互にまたは製剤の他の成分と反応することではなく、また他の方法で相互にまたは製剤の他の成分と相互作用することもなく、局所医薬製剤中に塩基および任意の他の活性薬剤と一緒に共存し得る。したがって例えば、水酸化カリウムなどの強無機塩基とサリチル酸などの酸との直接的な接触は、このような化合物は相互に有害に反応しうるので、回避されるべきである。しかしながら、例えば、活性薬剤を保護して（例えば、活性薬剤をリポソーム、ミセル、マイクロスフェアまたは同様の構造内に含有させる）、活性薬との著しい反応が回避されるように十分に皮膚に透過し、塩基が消失した後に活性薬剤が放出されるならば、このような化合物の反応性対も、有効な局所製剤中で組み合わせることができる。

10

【0137】

加えて、LFA - 1 アンタゴニストを、非晶質形態または同時継続米国出願ドケット番号 32411 - 712.101 に記載されている結晶形態のいずれかで使用することができる構想されている。また、LFA - 1 の形態はいずれも、製剤により適した特性を与えるために粉碎することができる。粉碎は、より大きな表面積曝露を有するより小さな粒径をもたらすことができ、これは、in vivoでのまたは製剤化の間でのより早い溶解性をもたらし得る。別法では、より小さな粒径への粉碎は、そのままで、初期の可溶化なしに皮膚または消化管壁などの生物学的バリアを通過する能力をもたらし、固体として製剤中で使用することを可能にするが、このことは温度安定性、貯蔵寿命、輸送の容易さおよび被験体による使用の容易さの追加的な利点をもたらし得る。さらに、当業者であれば、LFA - 1 アンタゴニストのどの形態またはその形態のどの組合せが持続放出製剤で使用するための生体適合性ポリマーに放出可能に結合しうるのかを決定することができるであろう。生体適合性ポリマーからの制御放出を、水溶性ポリマーで利用して、点眼可能な製剤を形成することもできる。任意の適切な生分解性および生体適合性ポリマーを使用することができる。

20

30

【0138】

さらに他の態様では、本発明の LFA - 1 アンタゴニスト化合物は、例えば、乾燥粉末形態で、単独で局所投与することができる。乾燥粉末製剤は典型的には、製剤を、肺の肺胞領域内に堆積するために好ましい範囲、典型的には約 0.5 μm から 5 μm の範囲内の粒径を有する乾燥、通常は凍結乾燥された形態で含む。

30

【0139】

40

賦形剤

医薬組成物は、1種または複数の不活性賦形剤を包含してよく、これには、水、緩衝水溶液、界面活性剤、揮発性液体、デンプン、ポリオール、造粒剤、微晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、酸、塩基、塩、油 / 水エマルションなどの乳剤、鉱油および植物油などの油、湿潤剤、キレート剤、抗酸化剤、滅菌溶液、錯化剤、崩壊剤などが含まれる。その全体が参照により本明細書に援用される C T F A Cosmetic Ingredient Handbook、第 7 版、1997 年および第 8 版、2000 年は、本発明の組成物中で使用するのに適したスキンケア組成物で一般に使用される幅広い様々な化粧品用および薬学的成分を記載している。この参照文献中に開示されているこれらの機能群の例には：吸収剤、研磨剤、固化防止剤、消泡剤、抗菌剤、抗酸化剤、結合剤、生物学的添加

50

物、緩衝剤、增量剤、キレート剤、化学的添加物、着色剤、化粧品用収斂剤、化粧品用殺生物剤、変性剤、薬物収斂剤、外用鎮痛剤、フィルム形成剤、香料成分、湿潤剤、乳白剤、pH調節剤、柔軟剤、保存剤、還元剤、皮膚用脱色剤、皮膚調節剤（軟化剤、湿潤剤、その他（miscellaneous）および閉塞剤（occlusive））、皮膚保護剤、溶媒、気泡増強剤、ヒドロトロープ、可溶化剤、ステロイド抗炎症剤、界面活性剤／乳化剤、懸濁化剤（非界面活性剤）、日焼け止め剤、局所鎮痛剤、紫外線吸収剤、SPF増強剤、増粘剤、防水剤および粘度増強剤（水性および非水性）が包含される。

【0140】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる界面活性剤には、これらに限定されないが、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤およびその混合物が包含され得る。即ち、親水性界面活性剤の混合物を使用することができるか、親油性界面活性剤の混合物を使用することができるか、または少なくとも1種の親水性界面活性剤および少なくとも1種の親油性界面活性剤の混合物を使用することができる。

10

【0141】

1つの界面活性剤は、化合物のナトリウム塩形態であってよく、これには、一ナトリウム塩形態が包含され得る。適切なナトリウム塩界面活性剤は、高い重合速度、送達に適した小さく生じた粒径、良好な重合収率、凍結解凍および貯蔵寿命安定性を包含する安定性、改善された表面張力特性ならびに潤滑特性を包含する望ましい特性を基に選択することができる。

20

【0142】

界面活性剤は、医薬品と無反応性であり、医薬品、賦形剤および投与部位の間の表面張力を実質的に低下させる任意の適切な無毒性化合物であってよい。界面活性剤としては：Mednique 6322およびEmersol 6321の商品名で入手可能なオレイン酸（Cognis Corp.、Cincinnati、Ohioから）；塩化セチルピリジニウム（Arrow Chemical, Inc. Westwood, N.J.から）；Epikuron 200の商品名で入手可能な大豆レシチン（Lucas Meyer Decatur, Ill.から）；Tween 20の商品名で入手可能なポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート（ICI Specialty Chemicals, Wilmington, Del.から）；Tween 60の商品名で入手可能なポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート（ICIから）；Tween 80の商品名で入手可能なポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート（ICIから）；Brigel 76の商品名で入手可能なポリオキシエチレン（10）ステアリルエーテル（ICIから）；Brigel 92の商品名で入手可能なポリオキシエチレン（2）オレイルエーテル（ICIから）；Tetronic 150 R1の商品名で入手可能なポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-エチレンジアミンプロックコポリマー（BASFから）；Pluronic L-92、Pluronic L-121およびPluronic F-68の商品名で入手可能なポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンプロックコポリマー（BASFから）；Alkasurf CO-40の商品名で入手可能なヒマシ油エトキシレート（Rhône-Poulenc Mississauga Ontario, Canadaから）；およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0143】

適切な親水性界面活性剤は通常、少なくとも10のHLB値を有し得るが、適切な親油性界面活性剤は一般に、約10以下のHLB値を有し得る。非イオン両親媒性化合物の相対親水性および疎水性を特徴付けるために使用される経験パラメーターが、親水性-親油性バランス（「HLB」値）である。より低いHLB値を有する界面活性剤は、より親油性または疎水性であり、油中でより高い溶解性を有し、より高いHLB値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液でより高い溶解性を有する。親水性界面活性剤は通常、約10を超えるHLB値を有する化合物、さらにHLB尺度が通常は当てはまらないアニオン化合物、カチオン化合物または双性イオン化合物と考えられる。同様に親油性（即

40

50

ち、疎水性)界面活性剤は、約10以下のHLB値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のHLB値は単に、工業用、薬学的および化粧品用工マルションの形成を可能にするために一般的に使用される大まかな指標である。

【0144】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性であってよい。適切なイオン界面活性剤には、これらに限定されないが、アルキルアンモニウム塩；フシン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチドおよびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチドおよびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水素化レシチン；リゾレシチンおよび水素化リゾレシチン；リン脂質およびその誘導体；リゾリン脂質およびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルサルフェートの塩；脂肪酸塩；ドキュセートナトリウム；アシルラクチレート；モノ-およびジ-グリセリドのモノ-およびジ-アセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ-およびジ-グリセリド；モノ-およびジ-グリセリドのクエン酸エステル；ならびにその混合物が包含される。10

【0145】

前記の群のうち、イオン界面活性剤には、例えば：レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質およびそれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルサルフェートの塩；脂肪酸塩；ドキュセートナトリウム；アシルラクチレート；モノ-およびジ-グリセリドのモノ-およびジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ-およびジグリセリド；モノ-およびジ-グリセリドのクエン酸エステル；ならびにそれらの混合物が包含される。20

【0146】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチル酸エステル、ステアロイル-2-ラクチレート、ラクチル酸ステアロイル、スクシニル化モノグリセリド、モノジグリセリドのモノジアセチル化酒石酸エステル、モノジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロエート、カブリレート、カブレート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、ラウリルサルフェート、テルアセチルサルフェート、ドキュセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイールカルニチン、ミリストイルカルニチンならびにそれらの塩および混合物のイオン化形態であってよい。30

【0147】

親水性非イオン界面活性剤には、これらに限定されないが、アルキルグリコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとのポリオールの親水性エステル交換反応生成物；ポリオキシエチレンステロール、これらの誘導体および類似体；ポリオキシエチル化ビタミンおよびこれらの誘導体；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；およびこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルならびにポリオールとトリグリセリド、植物油および水素化植物油からなる群の少なくとも1つのメンバーとの親水性エステル交換反応生成物が包含され得る。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリト4050

リトルまたは糖類であつてよい。

【0148】

他の親水性非イオン界面活性剤には、制限ではないが、PEG-10ラウレート、PEG-12ラウレート、PEG-20ラウレート、PEG-32ラウレート、PEG-32ジラウレート、PEG-12オレエート、PEG-15オレエート、PEG-20オレエート、PEG-20ジオレエート、PEG-32オレエート、PEG-200オレエート、PEG-400オレエート、PEG-15ステアレート、PEG-32ジステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-20ジラウレート、PEG-25グリセリルトリオレエート、PEG-32ジオレエート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルステアレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-40パーム核油、PEG-50水素化ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、PEG-40水素化ヒマシ油、PEG-60水素化ヒマシ油、PEG-60トウモロコシ油、PEG-6カプリン酸/カプリル酸グリセリド、PEG-8カプリン酸/カプリル酸グリセリド、ポリグリセリル-10ラウレート、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30大豆ステロール、PEG-20トリオレエート、PEG-40ソルビタンオレエート、PEG-80ソルビタンラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルPEG-100スクシネート、PEG-24コレステロール、ポリグリセリル-10オレエート、Tween 40、Tween 60、スクロースモノステアレート、スクロースモノラウレート、スクロースモノパルミテート、PEG10-100ノニルフェノールシリーズ、PEG15-100オクチルフェノールシリーズならびにポロキサマーが包含される。
10
20

【0149】

適切な親油性界面活性剤には、例に過ぎないが、脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノ-およびジ-グリセリドの乳酸誘導体；ポリオールと、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換反応生成物；油溶性ビタミン/ビタミン誘導体；ならびにこれらの混合物が包含される。この群の内で、親油性界面活性剤には、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルおよびそれらの混合物が包含されるか、またはそれは、ポリオールと植物油、水素化植物油およびトリグリセリドからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換反応生成物である。
30

【0150】

界面活性剤は、その使用が他の点で禁忌でない場合に、本発明の任意の製剤中で使用することができる。本発明の一部の実施形態では、界面活性剤の不使用または限定された群の界面活性剤の使用が望ましい。本発明による局所製剤は、界面活性剤を含有しないか、実質的に含有しなくてよく、即ち、界面活性剤約0.0001重量%未満を含有する。これは特に、上記の通りクロモンを使用する場合である。しかしながら、所望の場合には、製剤は、オレイン酸、レシチン、ソルビタントリオレエート、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノ-オレエート、ポリオキシプロピレン/ポリオキシエチレンブロックコポリマー、ポリオキシプロピレン/ポリオキシエチレン/エチレンジアミンブロックコポリマー、エトキシ化(ethoxylated)ヒマシ油などの局所製剤で慣用的に使用される界
40
50

面活性剤を含有することができ、その際、界面活性剤の割合は、存在する場合には、製剤全体に対して、約0.0001から1重量%、詳細には、約0.001から0.1重量%であってよい。他の適切な界面活性剤／乳化剤は、当業者には公知であり、C T F A International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook、2巻、7版(1997年)に列挙されている。

【0151】

他の適切な水性ビヒクルには、これらに限定されないが、リンガー液および等張性塩化ナトリウムが包含される。水性懸濁液には、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドンおよびトラガカントゴムならびにレシチンなどの湿潤剤などの懸濁化剤が包含され得る。水性懸濁液のための適切な保存剤には、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルが包含される。

10

【0152】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができるキレート剤には、これらに限定されないが、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、EDTA二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、EDTA三ナトリウム、アルブミン、トランスフェリン、デスフェロキサミン、デスフェラール、デスフェロキサミンメシレート、EDTA四ナトリウムおよびEDTA二カリウム、メタケイ酸ナトリウムまたはこれらの任意の組合せが包含される。一部の実施形態では、EDTAまたはその塩などのキレート剤約0.1%W/Vまでを本発明の製剤に加える。

20

【0153】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる保存剤には、これらに限定されないが、プライト(purite)、過酸化物、過ホウ酸塩、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、フェノキシエタノール、塩化ベンザルコニウムを包含する塩化アルコニウム、メチルパラベン、エチルパラベンおよびプロピルパラベンが包含される。他の実施形態では、本発明の組成物に対する適切な保存剤には、塩化ベンザルコニウム、プライト、過酸化物、過ホウ酸塩、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onamer Mまたは当業者に公知の他の薬剤が包含される。本発明の一部の実施形態では、このような保存剤を0.004%から0.02%W/Vのレベルで使用することができる。本出願の一部の組成物では、保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンおよび/またはプロピルパラベンを、約0.001%から約0.01%未満まで、例えば、約0.001%から約0.008%または約0.005%W/Vのレベルで使用することができる。約0.005%の塩化ベンザルコニウム濃度で、微生物攻撃から本発明の組成物を守るために十分であり得ることが見出されている。当業者であれば、成分の適正な濃度、さらに、適切な局所製剤を生じさせるための様々な成分の組合せを決定することができる。例えば、点眼剤または皮膚に適用するための製剤は、それぞれ約0.02%W/Vおよび約0.04%W/Vでのメチルパラベンおよびプロピルパラベンの混合物を使用することができる。一部の実施形態では、これらの製剤は、メチルパラベンおよび/またはプロピルパラベンをそれぞれ約0.02%W/Vまでおよび約0.04%W/Vまでの量で使用し、これには、メチルパラベンが使用されずプロピルパラベンが使用されない実施形態が包含される。

30

【0154】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる滑沢剤には、これらに限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油(light mineral oil)、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油(例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天またはその混合物が包含される。

40

【0155】

50

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる増粘剤には、これらに限定されないが、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ネオペンタン酸イソデシル、スクアレン、鉱油、C₁₂～C₁₅ベンゾエートおよび水素化ポリイソブテンが含まれる。非イオン増粘剤などの最終生成物の他の化合物を分解しないであろう薬剤が望ましくあり得る。追加の増粘剤の選択は、十分に当業者の技能の範囲内である。

(0 1 5 6)

皮膚調節剤は、皮膚軟化剤、湿潤剤および保湿剤であってよい。湿潤剤は、その吸湿性により水の保持を促進する保湿剤である。適切な皮膚調節剤には、尿素；グアニジン；アロエベラ；グリコール酸ならびにアンモニウムおよび第4級アルキルアンモニウムなどのグリコール酸塩；乳酸ならびに乳酸ナトリウム、乳酸アンモニウムおよび乳酸第4級アルキルアンモニウムなどの乳酸塩；ソルビトール、グリセロール、マンニトール、キシリトール、ヘキサントリオール、プロピレン glycole、ブチレン glycole、ヘキシレン glycole、ポリエチレン glycole およびポリプロピレン glycoleなどのポリマー glycoleなどのポリヒドロキシアルコール；アルコキシル化グルコースなどの炭水化物；デンプン；デンプン誘導体；グリセリン；ピロリドンカルボン酸（P C A）；ラクトアミドモノエタノールアミン；アセトアミドモノエタノールアミン；揮発性シリコーン油；非揮発性シリコーン油；およびその混合物が含まれる。適切なシリコーン油は、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、ポリアルクアリールシロキサンおよび3から9個のケイ素原子を有するシクロメチコーンであってよい。

【 0 1 5 7 】

皮膚軟化剤は、皮膚の平滑化および柔軟化を助け、またその粗さ、ひび割れまたは刺激を低減し得る油性物質または油物質である。典型的な適切な皮膚軟化剤には、50から500センチポアズ(cps)の範囲の粘度を有する鉛油、ラノリン油、ヤシ油、カカオ脂、オリーブ油、アーモンド油、マカダミアナッツ油、アロエベラリポキノンなどのアロエ抽出物、合成ホホバ油、天然ソノーラホホバ油、サフラワー油、トウモロコシ油、液体ラノリン、綿実油および落花生油が含まれる。一部の実施形態では、皮膚軟化剤は、Henkel KGaAからMyritol 331の商品名で販売されているカカオ脂のモノ、ジおよびトリグリセリドの混合物であるココグリセリドまたはHenkel KGaAからCetiol OEの商品名で入手可能なジカブリリルエーテル(Dicaprylyl Ether)またはFinetexからFinsolv TNの商品名で販売されているC₁₂~C₁₅アルキル安息香酸エステルである。他の適切な皮膚軟化剤は、Dow Corning Corp.から入手可能なDC 200 Fluid 350、シリコーン液である。

[0 1 5 8]

他の適切な皮膚軟化剤には、スクアラン、ヒマシ油、ポリブテン、スイートアーモンド油、アボカド油、テリハボク油、リシン油、酢酸ビタミンE、オリーブ油、ジメチロポリシロキサンおよびシクロメチコーンなどのシリコーン油、リノレン酸アルコール、オレイルアルコール、小麦麦芽の油などの穀類胚芽の油、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ヘキサデシル、ステアリン酸ブチル、オレイン酸デシル、アセチルグリセリド、(C₁₂~C₁₅)アルコールのオクタン酸エステルおよび安息香酸エステル、グリコールおよびグリセリルのものなどのアルコールおよびポリアルコールのオクタン酸エステルおよびデカン酸エステル、アジピン酸イソプロピルなどのリシノール酸エステル、ラウリン酸ヘキシルおよびドデカン酸オクチル、マレイン酸ジカプリリル、水素化植物油、フェニルトリメチコーン、ホホバ油およびアロエベラ抽出物が含まれる。

[0 1 5 9]

周囲温度で固体または半固体である他の適切な皮膚軟化剤を使用することができる。このような固体または半固体の化粧品用皮膚軟化剤には、ニラウリン酸グリセリル、水素化ラノリン、ヒドロキシル化ラノリン、アセチル化ラノリン、ワセリン、ラノリン酸イソブ

ロピル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、乳酸ミリスチル、セチルアルコール、イソステアリルアルコールおよびラノリン酸イソセチルが含まれる。1種または複数の皮膚軟化剤が場合により製剤中に包含されていてもよい。

【0160】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる抗酸化剤には、これらに限定されないが、プロピル、没食子酸のオクチルおよびドデシルエステル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA、通常、オルトおよびメタ異性体の混合物として購入）、緑茶抽出物、尿酸、システイン、ピルベート、ノルジヒドログアイアレチン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビルおよびアスコルビン酸ナトリウムなどのアスコルビン酸の塩、アスコルビルグルコサミン、ビタミンE（即ち、-トコフェロールなどのトコフェロール）、ビタミンE誘導体（例えば、酢酸トコフェリル）、レチノイン酸、レチノール、トランス-レチノール、シス-レチノール、トランス-レチノールとシス-レチノールとの混合物、3-デヒドロレチノールおよびビタミンA誘導体（例えば、酢酸レチニル、レチナールおよびパルミチン酸レチニル、またパルミチン酸レチニルとしても公知）などのレチノイド、クエン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リコ펜、アントシアニド、バイオフラビノイド（例えば、ヘスペリチン、ナリンゲン、ルチンおよびケルセチン）、スーパー-オキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、インドール-3-カルビノール、ピクノジェノール、メラトニン、スルフォラファン、プレグネノロン、リポ酸および4-ヒドロキシ-5-メチル-3[2H]-フラノンが含まれる。

10

20

30

40

【0161】

皮膚保護剤は、日焼け止め、抗アクネ添加物（anti-acne additive）、抗シワ剤（anti-wrinkle agent）および抗皮膚萎縮剤（anti-skin atrophy agent）を包含する、化学的刺激および/または物理的刺激、例えば、UV光から皮膚を守る薬剤である。皮膚保護剤として適切な日焼け止めには、2-エチルヘキシルp-メトキシンナメート、2-エチルヘキシルN,N-ジメチル-p-アミノベンゾエート、p-アミノ安息香酸、2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸、オクトクリレン、オキシベンゾン、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸オクチル、4,4'-メトキシ-t-ブチルジベンゾイルメタン、4-イソプロピルジベンゾイルメタン、3-ベンジリデンカンファー、3-(4-メチルベンジリデン)カンファー、アントラニレート（anthranilate）、超微細二酸化チタン、酸化亜鉛、酸化鉄、シリカ、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノンの4-N,N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル、4-ヒドロキシジベンゾイルメタンでの4-N,N-(2-エチルヘキシル)-メチルアミノ安息香酸エステル、2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾフェノンの4-N,N-(2-エチルヘキシル)-メチルアミノ安息香酸エステルおよび4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジベンゾイルメタンの4-N,N(2-エチルヘキシル)-メチルアミノ安息香酸エステルが含まれる。適切な抗アクネ剤には、サリチル酸；5-オクタノイルサリチル酸；レゾルシノール；レチノイン酸およびその誘導体などのレチノイド；システイン以外のイオウ含有DおよびLアミノ酸；リポ酸；過酸化ベンゾイル、オクトピロクス、テトラサイクリン、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3,4,4'-トリクロロバニリド、アゼライン酸、フェノキシエタノール、フェノキシプロパノール、フェノキシソプロパノール、酢酸エチル、クリンダマイシンおよびメクロサイクリン（methylcycline）などの抗生物質および抗菌剤；フラボノイド；ならびに硫酸シムノール、デオキシコレートおよびコレートなどの胆汁酸塩が含まれる。抗シワ剤および抗皮膚萎縮剤の例は、レチノイン酸およびその誘導体、レチノール、レチニルエステル、サリチル酸およびその誘導体、システイン以外のイオウ含有DおよびLアミノ酸、アルファヒドロキシ酸（例えば、グリコール酸および乳酸）、フィチン酸、リポ酸およびリゾホスファチジン酸である。

【0162】

50

製剤はまた、透過増強塩基または組成物の他の成分から生じる皮膚刺激または皮膚損傷の可能性を最小化または除去する刺激緩和添加物を含有し得る。適切な刺激緩和添加物には、例えば、-トコフェロール；モノアミンオキシダーゼ阻害剤、特に、2-フェニル-1-エタノールなどのフェニルアルコール；グリセリン；サリチル酸およびサリチレート；アスコルビン酸およびアスコルベート；モネンシンなどのイオノフォア；両親媒性アミン；塩化アンモニウム；N-アセチルシステイン；シス-ウロカニン酸；カプサイシン；およびクロロキンが包含される。刺激緩和添加物は、存在する場合、存在する製剤中で典型的には組成物の約20重量%以下、より典型的には約5重量%以下に相当する刺激または皮膚損傷を緩和するのに有効な濃度で組み込むことができる。

【0163】

10

ドライ感(dry-feel)調節剤は、乳剤に加えられると、乳剤が乾くときに「ドライ感」を皮膚に与える薬剤である。ドライ感調節剤には、タルク、カオリン、チョーク、酸化亜鉛、シリコーン液、硫酸バリウム、表面処理シリカ、沈殿シリカ、Degussa Inc.、New York、N.Y.、U.S.Aから入手可能なAerosilなどのヒュームドシリカなどの無機塩が包含され得る。他のドライ感調節剤は、米国特許第6,488,916号に開示されているタイプのエピクロロヒドリン架橋グリセリルデンブンである。

【0164】

20

貯蔵の際の腐敗(spoilage)を防ぐため、即ち、酵母およびカビなどの微生物の成長を阻害するために、抗菌剤などの他の薬剤を加えることもできる。適切な抗菌剤は典型的には、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルおよびプロピルエステル(即ち、メチルおよびプロピルパラベン)、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、イミド尿素、ブライト、過酸化物、過ホウ酸塩およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0165】

製剤はまた、審美剤(aesthetic agent)を含有することもできる。審美剤の例には、芳香剤、顔料、着色剤、精油、皮膚感覚剤(skin sensate)および収斂剤が包含される。適切な審美剤には、チョウジ油、メントール、樟脑、ユーカリ油、オイゲノール、乳酸メチル、ビサボロール、ウィッヂヘーゼル蒸留物および緑茶抽出物が包含される。

【0166】

30

芳香剤は、審美的に心地よい芳香をもたらし得る芳香族物質である。典型的な芳香剤には、精油を作り出すために単独で、または任意の組合せで使用することができる植物源(即ち、バラ花弁、クチナシの花、ジャスミンの花など)から抽出された芳香族物質が包含される。別法では、アルコール抽出物を、芳香剤を配合するために調製することができる。しかしながら、天然物質から芳香剤を得る経費が比較的高いために、現在の傾向は、合成で、特に大量生産物で調製された芳香剤を使用することである。1種または複数の香料が、場合により日焼け止め組成物中に、約0.001から約5重量パーセント、または約0.01から約0.5重量パーセントの範囲の量で包含されていてもよい。追加的な保存剤もまた、望ましい場合には、使用することができ、これらには、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールおよび安息香酸、ジアゾリジニル、尿素、クロロフェネシン、ヨードプロピニルおよびカルバミン酸ブチルなどの周知の保存剤組成物が包含される。

40

【0167】

局所浸透増強剤

皮膚への局所的な薬物の送達は、多くの利点をもたらす。患者にとって、これは快適、簡便および非侵襲性である。経口治療で遭遇する吸収速度および代謝速度の変動がおそらくは回避され得、他の固有の不便(例えば、胃腸刺激、一部の場合には食物と、他の場合には食物をとらずに投与する必要性)が除去される。このような局所治療により、高い全身薬物レベルを受けることおよび後に続き得る起こりえる有害反応(すなわち、他の生物学的プロセスにおけるLFA-1の阻害)が回避される。

【0168】

50

しかしながら、皮膚への薬物の局所送達は一般に挑戦的である。皮膚は、構造的に複雑で、比較的厚い膜である。周囲から無傷の皮膚の中へ、そして無傷の皮膚を通って移動する分子は初めに、角質層およびその表面上の任意の物質に浸透しなければならない。角質層は、濃密で高度に角質化した細胞からなる体の大部分を覆う約10～15マイクロメーターの厚さの層である。これらの細胞内の角質化の高い度合い、さらに、その濃密な充填が、多くの場合に、薬物浸透に対する実質的に透過不可能なバリアを作る最大の原因因子であると考えられる。多くの薬物で、皮膚を通っての浸透速度は、皮膚透過性を高めるいくつかの手段をしなければ極めて遅い。多くの炎症性の皮膚病の角質層は一般に、正常な皮膚よりも厚いので、皮膚の罹患部位への局所の薬物の浸透は、達成するのが特に難しい。

10

【0169】

薬物が皮膚に浸透する度合いおよび速度を高めるために、様々な手法が次々と生じており、それらはそれぞれ、化学的浸透増強剤または物理的浸透増強剤の使用を伴う。皮膚透過の物理的増強には例えば、イオン導入などの電気泳動技術が含まれる。超音波（または「音波泳動法」）の物理的浸透増強剤としての使用もまた、研究されている。化学的浸透増強剤の方が、一般的に使用されている。これらは、薬物と共に（または一部の場合には、薬物投与の前に）局所投与されて、角質層の透過性を増強し、それにより、皮膚を通って薬物の浸透の増強をもたらす化合物である。理想的には、このような化学的浸透増強剤（または化合物としての「透過増強剤」が本発明では挙げられている）は、無害で、角質層を通って薬物の拡散を単に促進するのに役立つ化合物である。

20

【0170】

皮膚の透過性を増強する様々な化合物が当分野では公知であり、関連テキストおよび文献に記載されている。皮膚透過性を増強するために使用されている化合物には：ジメチルスルホキシド（DMSO）およびデシルメチルスルホキシド（C₁₀Mso）などのスルホキシド；ジエチレングリコールモノエチルエーテル（トランスクロール（登録商標）として市販）およびジエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル；ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ポロキサマー（231、182、184）、Tween（20、40、60、80）およびレシチン（米国特許第4,783,450号）などの界面活性剤；1-置換アザシクロヘプタン-2-オノ、特に、1-n-ドデシルシクルアザシクロヘプタン-2-オノ（Nelson Research & Development Co.、Irvine、Calif.から商標Azone RTMで入手可能；米国特許第3,989,816号、同第4,316,893号、同第4,405,616号および同第4,557,934号を参照されたい）；エタノール、プロパンノール、オクタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール；ラウリン酸、オレイン酸および吉草酸などの脂肪酸；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオノ酸メチルおよびオレイン酸エチルなどの脂肪酸エステル；プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ブタンジオール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールモノラウレート（PEGML；例えば、米国特許第4,568,343号を参照されたい）などのポリオールおよびそのエステル；尿素、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルホルムアミド（DMF）、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンなどのアミドおよび他の窒素化合物；テルペン；アルカノン；ならびに有機酸、特に、サリチル酸およびサリチレート、クエン酸およびコハク酸が含まれる。著書Per cutaneous Penetration Enhancers（Smithら編、CRC Press、1995年）は、その分野およびさらなる背景情報の優れた概説をいくつかの化学的および物理的増強剤について提供している。

30

【0171】

皮膚を損傷するであろうために、NaOHなどの強塩基は、透過増強剤として適さないと長らく考えられていた。現在では、様々な薬物の皮膚透過性を、皮膚を損なうことなく

40

50

、皮膚を皮膚接触配合物またはパッチ中の塩基または塩基性溶液に曝露することにより増強することができる発見されている。皮膚での溶液の所望のpHは、様々な複数塩基または単数塩基の濃度を使用して得ることができる。したがって、皮膚損傷をもたらさないほどに十分なほど低く、しかし、様々な活性薬剤に対して皮膚透過を増強するには十分に高いような、pHを選択する。このように、体表面を通じて薬物の流動は高めるが、皮膚損傷の任意の可能性は最小化するように、任意のパッチまたは製剤中の塩基の量を最適化することが重要である。通常、これは、本発明の製剤または薬物送達系と接触する体表面でのpHが約8.0～約13.0、約8.0～約11.5、約8.5～約11.5または約8.5～約10.5の範囲であり得ることを意味する。一部の実施形態では、pHは、約9.5から約11.5または約10.0から約11.5の範囲である。

10

【0172】

一実施形態では、皮膚表面でのpHは、主要な設計の考慮事項である。即ち、組成物または系は、皮膚表面で所望のpHをもたらすように設計される。無水製剤および経皮システムは、可測のpHを有さなくてもよく、製剤または系を、皮膚表面で標的pHが生じるように設計することができる。体表面からの水分が、製剤または系に移動し、塩基を溶かし、これにより、この塩基を溶液へと放出し得、この溶液が次いで、体表面での所望の標的pHをもたらす。これらの場合、親水性組成物が好ましくあり得る。加えて、水性製剤を使用する場合、製剤のpHは、皮膚に適用された後、時間と共に変化し得る。例えば、ゲル、溶液、軟膏などは、体表面に適用された後に、水分の正味損失をこうむり得る。即ち、水分損失の量は、体表面から与えられる水の量よりも多い。この場合、製剤のpHは、製造されたときのそのpHとは異なり得る。この問題には、体表面で標的pHをもたらすように水性製剤を設計することにより容易に対処することができる。

20

【0173】

本発明の他の実施形態では、送達系内に含有される製剤または薬物組成物のpHは、約8.0から約13.0、約8.0から約11.5、約8.5から約11.5または約8.5から約10.5の範囲である。一部の実施形態では、pHは、約9.5から約11.5または約10.0から約11.5の範囲である。本発明の一実施形態では、製剤のpHは、体表面でのpHよりも高い。例えば、水性製剤が使用される場合、体表面からの水分は製剤を希釈して、これにより、体表面で、典型的には製剤自体のpHよりも低い異なるpHをもたらし得る。

30

【0174】

一実施形態では、皮膚表面で高いpHが生じて、皮膚または粘膜内に薬物が流れるチャネルが作られるのに十分な時間、体表面を塩基または塩基溶液に曝露させる。薬物流動は、溶液強度および曝露期間に比例する。しかしながら、薬物流動の最大化と皮膚損傷の最小化とのバランスを取ることが望ましい。これは数多くの方法で行うことができる。例えば、8.0から13.0の範囲内のより低いpHを選択するか、皮膚を製剤または系に比較的短い期間曝露するか、または少なくとも1種の刺激緩和添加物を包含することにより、皮膚損傷を最小化することができる。別法では、患者に、後続の投与毎に適用位置を変えるようにアドバイスすることができる。

40

【0175】

ある種の量が下記では記載されているが、本明細書に記載の無機および有機塩基全てについて、任意のこのような塩基の最適な量は、塩基の強さまたは弱さおよびその分子量ならびに投与される活性薬剤でのイオン化可能な部位の数および製剤またはパッチ中に任意の酸性種が存在するかどうかなどの他の因子に依存することは理解される。当業者であれば、増強程度を最適化し、体表面への損傷の可能性を除去するか、または少なくとも実質的に最小化するように、任意の特定の塩基についての最適な量を容易に決定することができる。

【0176】

例示的な無機塩基は、無機水酸化物、無機酸化物、弱酸の無機塩およびこれらの組合せである。一部の無機塩基は、水溶液が高いpHを有し、食品または薬学的添加物として許

50

容できる。このような無機塩基の例には、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、 Ca(OH)_2 、酢酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、メタホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、クエン酸カリウム、酢酸カリウム、リン酸カリウムおよびリン酸アンモニウムおよびこれらの組合せが包含される。

【0177】

無機水酸化物には、例えば、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物およびアルカリ土類金属水酸化物およびその混合物が包含される。一部の無機水酸化物には、水酸化アンモニウム；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの一価アルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウムなどの二価アルカリ土類金属水酸化物；ならびにこれらの組合せが包含される。

10

【0178】

本発明の組成物および系に包含される無機水酸化物の量は典型的には、薬物送達系またはパッチの局所適用製剤または薬物レザバーの約0.3~7.0W/V%、約0.5~4.0W/V%、約0.5~3.0W/V%または約0.75~2.0W/V%に相当する。

20

【0179】

無機酸化物には、例えば、酸化マグネシウム、酸化カルシウムなどが包含される。

【0180】

本発明の組成物および系に包含される無機酸化物の量は、無機水酸化物に関して上記された数値よりも実質的に高くてよく、20重量%ほど、一部の場合には、25重量%以上であってよいが、通常は、約2~20重量%の範囲である。これらの量を、任意の塩基中和性種の存在を考慮して調節することができる。

30

【0181】

弱酸の無機塩には、リン酸アンモニウム（二塩基性）；酢酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、メタホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム（三塩基性）、リン酸ナトリウム（二塩基性）、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、クエン酸カリウム、酢酸カリウム、リン酸カリウム（二塩基性）、リン酸カリウム（三塩基性）などの弱酸のアルカリ金属塩；リン酸マグネシウムおよびリン酸カルシウムなどの弱酸のアルカリ土類金属塩；などならびにそれらの混合物が包含される。

30

【0182】

本発明で使用するのに適している有機塩基は、アミノ基、アミド基、オキシム、シアノ基、芳香族または非芳香族窒素含有複素環、尿素基およびこれらの組合せを有する化合物である。より具体的には、適切な有機塩基の例は、窒素塩基であり、これには、これらに限定されないが、第1級アミン、第2級アミン、第3級アミン、アミジン、グアニジン、ヒドロキシルアミン、シアノグアニジン、シアノアミジン、オキシム、シアノ（- - CN）含有基、芳香族および非芳香族窒素含有複素環、尿素およびその混合物が包含される。一部の実施形態において、有機塩基は、第1級アミン、第2級アミン、第3級アミン、芳香族および非芳香族窒素含有複素環ならびにその混合物である。

40

【0183】

本明細書の全ての透過増強塩基に関して、任意の特定の薬剤の最適な量は、塩基の強さまたは弱さ、塩基の分子量ならびに投与される薬物でのイオン化可能な部位の数および製剤またはパッチ中の任意の他の酸性種などの他の因子に依存する。当業者であれば、製剤を適用した際に、皮膚表面で、約pH7.5から約pH13.0、約pH8.0から約pH11.5、または約pH8.5から約pH10.5の範囲のpHをもたらすのに製剤が有効であることを保証することにより、任意の特定の薬剤についての最適な量を容易に決定することができる。一部の実施形態では、pHは、約pH9.5から約pH11.5または約pH10.0から約pH11.5の範囲である。このことは次いで、治療の程度は最大化されながら、体表面を損傷する可能性は除去されるか、または少なくとも実質的に

50

最小化されることを保証する。

【0184】

鼻腔内投与の場合、このような液剤または懸濁液剤は、鼻分泌物に対して等張性であつてよく、例えば、約pH4.0から約pH7.4または約pH6.0から約pH7.0の範囲のほぼ同じpHを有する。緩衝液は、生理学的に相容性であるべきであり、例に過ぎないが、リン酸緩衝液を包含する。例えば、代表的な鼻うっ血除去薬は、約6.2のpHに緩衝化されていると記載されている(Remington's Pharmaceutical Sciences、16版、Arthur Osol編、1445頁(1980年))。当業者であれば、鼻および/または上気道投与のための無害な水性液剤に適した塩類含量およびpHを容易に決定することができる。鼻腔内投与に適した製剤の例は、LFA-1アンタゴニスト約1%W/V、EDTA約0.1%W/Vまでおよび、場合によって、メチルパラベン約0.4%w/wまでおよびプロピルパラベン約0.02%w/wまでを含み、リン酸ナトリウムで約6.0から約8.0のpHに緩衝化された水性液剤である。

10

【0185】

追加の透過増強剤は、局所薬物送達の分野の通常の専門家には公知であり、および/または関連テキストおよび文献に記載されている。例えば、Percutaneous Penetration Enhancers、Smithら編(CRC Press、1995年)を参照されたい。

20

【0186】

他の活性薬剤を伴ったLFA-1アンタゴニスト

一実施形態では、本発明の方法は、免疫関連障害を治療するための1種または複数の追加の薬物の投与を伴う。薬剤の組合せを用いて、LFA-1媒介障害を治療するためか、組合せの中の1種または複数の薬剤の副作用を調節することができる。一部の例では、この疾患状態での病的事象は、自己制御障害、アポトーシス、虚血、新生血管形成および炎症性刺激の組合せにより特徴付けられ、本発明のLFA-1アンタゴニストを相加的または相乗的に介入する他の治療剤と組み合わせて投与することが望ましいことがある。一部の実施形態では、第2の治療剤は、抗酸化剤、抗炎症剤、抗菌剤を包含する抗微生物剤、抗ヒスタミン剤、マスト細胞安定剤、抗ウイルス剤および抗真菌剤、抗脈管形成剤、抗アポトーシス剤、滑沢剤、および/または分泌促進剤である。本発明の一部の実施形態では、LFA-1との結合に直接的に競合する化合物の投与に加えて、アロステリックであるが、上記で論じたLFA-1の直接的競合アンタゴニストではなく、相乗的効力をもたらす可能性のある追加的な治療剤を投与することができる。このようなアロステリックアンタゴニストの例は、LFA-1のヒダントイン阻害剤の群である(例えば、Keatingら、Protein Science、15巻、290~303頁(2006年)を参照されたい)。

30

【0187】

本発明のLFA-1アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与するために有用であり得る治療剤の群は、血管内皮成長因子を阻害して、新生血管形成を開始する別の経路を標的とし得る薬物の群である。任意のVEGF阻害剤を本発明の組成物中で使用することができる、例えば：1) VEGFまたはその受容体に対する中和モノクローナル抗体、2) VEGF受容体の小分子チロシンキナーゼ阻害剤、3) VEGFに対するデコイ受容体として作用する可溶性VEGF受容体および4)特にVEGFを標的とするリボザイムである。VEGFに対して活性な抗体の一部の例は、例えば、例えば、Lucentis(ラニビズマブ)およびAvastin(ベバシズマブ)である。オリゴヌクレオチド薬物の例は、例えば、Macugen(ペガブタニブナトリウム注射用)である。小分子チロシンキナーゼ阻害剤には、例えば、パゾパニブ、ソラフェニブ、ステントなどが含まれる。

40

【0188】

炎症は、白血球接着および新生血管形成のプロセスにより誘発される。したがって、他

50

の抗炎症剤を、本発明の LFA - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与することができる。抗炎症剤は、これらに限定されないが、デキサメタゾン、フルオロメタロン、メドリゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ブレドニゾン、ブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、リメキソロンおよび薬学的に許容されるそれらの塩、ブレドニカルペート、デフラザコルト、ハロメタゾン、チキソコルトール、ブレドニリデン、ブレドニバル、パラメタゾン、メチルブレドニゾロン、メブレドニゾン、マジブレドン、イソフルブレドン、酢酸ハロブレドン、ハルシノニド、ホルモコルタール、フランドレノリド、フルブレドニゾロン、酢酸フルブレドニジン、酢酸フルペロロン、フルオコルトロン、フルオコルチンブチル、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルニソリド、フルメタゾン、フルドロコルチゾン、フルクロリニド、エノキソロン、ジフルブレドネット、ジフルコルトロン、二酢酸ジフロラゾン、デソキシメタゾン (desoximetasone または desoxy met has one)、デソニド、デスシノロン、コルチバゾール、コルチコステロン、コルチゾン、クロブレドノール、クロコルトロン、クロベタゾン、クロベタゾール、クロロブレドニゾン、カフェストール、ブデソニド、ベクロメタゾン、アムシノニド、アロブレグナニアセトニド、アルクロメタゾン、21-アセトキシブレグネノロン、トラロニド、酢酸ジフロラゾン、デアシルコルチバゾール、RU - 26988、ブデソニド、デアシルコルチバゾールなどを包含するコルチコステロイド関連薬物から選択することができる。加えて、抗炎症剤には、スルファサラジン (Azulfidine)、オサラジン (Dipentum) およびメサラミン (例には、Pentasa、Asacol、Dipentum、Colazal、Rowasa 浸腸剤およびCanasa 坐剤が含まれる) などの 5-アミノサリチレート (5-ASA) 化合物が含まれる。同様に、抗炎症剤は、これらに限定されないが、シクロスボリンファミリーからなるメンバーを包含するシクロスボリン関連薬物 (例えば、カルシニューリンアンタゴニスト) ならびにシロリムス、タクロリムス (tacrolimus) およびピメクロリムスを包含する他の関連カルシニューリンアンタゴニストから選択することができる。別法では、抗炎症剤は、これらに限定されないが、アセトアミノフェン、アセメタシン、アセクロフェナク、アルミノプロフェン、アムフェナク、ベンダザク、ベノキサプロフェン、ブロムフェナク、ブクロキシ酸、ブチブフェン、カルプロフェン、セレコキシブ、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナク、エトドラク、エトリコキシブ、フェルビナク、フェンクロズ酸、フェンブフェン、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキシカム、イソキセパック、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロナゾラク、ロキソプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、メチアジン酸、モフェゾラク、ミロプロフェン、ナプロキセン、ニフルミック、オキサプロジン、ピロゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、ロフェコキシブ、サリチル酸およびその誘導体 (即ち、例えばアスピリン)、スリングダク、スプロフェン、スキシブゾン、トリアプロフェン酸、トルメチン、バルデコキシブ、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ゾメピラク、アスピリン、アセメトシン、ブマジゾン、カルプロフェナク、クリダナク、ジフルニサル、エンフェナム酸、フェンドサール、フルフェナム酸、フルニキシン、ゲンチシン酸、ケトロラク、メサラミン、そのプロドラッグなどを包含する NSAID の群から選択することができる。加えて、6-メルカプトプリン (6-MP)、アザチオプリン (Imuran)、メトトレキサート (Rheumatrex、Trexal)、インフリキシマブ (Remicade) およびアダリムマブ (Humira) などの免疫調節剤を使用することができる。

【0189】

本発明の LFA - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与するために有用であり得る治療剤の群は、例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、タンニン酸クロルフェニラミン (chlorphenamine)、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロメタジン、アクリバスチン、マレイン酸アザタジン、

10

20

30

40

50

塩酸アゼラスチン、マレイン酸プロムフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、塩酸セチリジン、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジン、デスロラタジン、マレイン酸デキスプロムフェニラミン、マレイン酸デキスクロルフェニラミン、ジメンヒドリネート (d i m e n h y d r i u n a t e)、塩酸ジフェンヒドラミン、ニフル酸エメダスチン、塩酸フェキソフェナジン、塩酸ヒドロキシジン、フマル酸ケトチフェン、ロラタジン、塩酸メクリジン、塩酸オロバタジン、酒石酸フェニンダミン、ケチアピン、クエン酸トリペレナミン、塩酸トリペレナミンおよび塩酸トリプロリジンなどのアルキルアミン (a k y l a m i n e)、エタノールアミンおよびフェノチアジン群を包含する抗ヒスタミン剤である。本発明の一部の実施形態において、鼻腔内投与または目に投与される製剤は、一種以上の抗ヒスタミン薬を含む。

10

【0190】

本発明の L F A - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与するために有用であり得る治療剤の群は、クロモリンナトリウムおよびネドクロミルなどのマスト細胞安定剤である。

【0191】

酸化ストレスは、L F A - 1 媒介免疫障害により誘発される自己制御障害および虚血プロセスで細胞で誘発され得る。したがって、抗酸化剤が、本発明の L F A - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与するために有用であり得る。本発明の方法で有用な適切な抗酸化剤の例には、これらに限定されないが、アスコルビン酸、トコフェロール、トコトリエノール、カロチノイド、グルタチオン、アルファ - リポ酸、ユビキノール、バイオフラボノイド、カルニチンならびに例えば、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (T E M P O)、D O X Y L 、P R O X Y L ニトロキシド化合物；4 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (T e m p o l)、M - 4 0 4 0 1 、M - 4 0 4 0 3 、M - 4 0 4 0 7 、M - 4 0 4 1 9 、M - 4 0 4 8 4 、M - 4 0 5 8 7 、M - 4 0 5 8 8 などのスーパーオキシドジスムターゼ模倣物質などが包含される。

20

【0192】

本発明の一部の実施形態では、抗アポトーシス治療剤を本発明の L F A - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与することができる方法を提供する。適切な抗アポトーシス剤の例は例えば、カスパーゼ、カテプシンおよびT N F - の阻害剤である。

30

【0193】

本発明の L F A - 1 アンタゴニストと組み合わせて、その前に、その後に、またはそれに付随して投与するために有用であり得る治療剤の他の群は、抗菌剤である。適切な抗菌化合物には、これらに限定されないが、例えば、アモキシシリノン、アンピシリノン、アズロシリノン、カルベニシリノン、クロキサシリノン、ジクロキサシリノン、フルクロキサシリノン、メズロシリノン、ナフシリノン、ペニシリノン、ピペラシリノン、チクラシリノンなどのペニシリノンなど；ベータ - ラクタマーゼ阻害剤；例えば、エルタペネム、イミペネム、メロペネムなどのカルバペネムなど；例えば、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレーン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セファドロキシル、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン (c e f f i r i a x o n e)、セファゾリン、セフィキシム、セファレキシム、セフェピムなどのセファロスポリンなど；例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン (m o r i f l o x a c i n)、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシンなどのキノロンなど；例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ミルベマイシン、トロレアンドマイシンなどのマクロライドなど；例えば、L F A - 1 アンタゴニストなどのモンバクタムなど；例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリンなどのテトラサイクリンなど；例えば、アミカシン、ゲンタマイシン

40

50

、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシンなどのアミノグリコシドなど；例えば、ロラカルベフなどのカルバセフェムなど；ストレプトグラミン；例えば、マフェニド(mefanide)、プロントジル、スルファアセトアミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム-スルファメソキサゾール(sultamethoxazole)などのスルホンアミドなど；メトロニダゾールなどの他の抗菌剤；ならびに例えば、スルファメトキサゾールおよびトリメトプリムなどの組合せ薬物などが含まれる。

【0194】

他の抗菌剤には、抗ウイルス剤の群が含まれる。抗ウイルス剤には、これらに限定されないが、エントリー阻害剤、逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシドまたはヌクレオチド類似体、プロテアーゼ阻害剤および宿主細胞からのウイルス放出の阻害剤などの治療剤が含まれる。この群の一部の例示的治療剤には、これらに限定されないが、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ブリブジン、シドフォビル、コムビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフィビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、フォミビルセン、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、ガルダシル、イバシタビン、イムノビル(imunovir)、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、III型インターフェロン、I型インターフェロン、I型インターフェロン、インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、ネルフィナビル、ネヴィラピン(nevirapine)、ネキサビル(nextavir)、オセルタミビル、ベンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシリ、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジンなどが含まれる。

【0195】

本発明の一部の実施形態では、皮膚に投与される製剤は、1種または複数の抗菌剤または抗生素質を含む。

【0196】

分泌促進物質もまた、LFA-1アンタゴニストの投与と組み合わせて、その前に、それと同時に、またはその後に投与することができる。眼中のムチンまたは他の液体産生の上昇は、有利であり得る。例には、これらに限定されないが、Diquafasol、レバミピドおよびエイコサノイド15-(S)-HETEが含まれる。

【0197】

加えて、潤滑剤を、LFA-1アンタゴニストの眼投与と組み合わせて、その前に、それと同時に、またはその後に投与することができる。例には、これらに限定されないが、Refresh Dry Eye Therapy(登録商標)および他の潤滑点眼剤が含まれる。

【0198】

組成物形態

製剤は、クリーム剤、ローション剤、液剤、ゲル剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤、塗布剤、生体接着剤などの体表面に適用するために適した任意の形態であってよく、および/またはリボソーム、ミセルおよび/またはマイクロスフェアを含有するように調製することができる。本発明の医薬組成物を局所使用するための製剤を、薬理学的に活性な成分が賦形剤と混合されて、半固体粘稠性を形成している局所組成物として提供することができる。このような局所医薬組成物の例には、これらに限定されないが、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、懸濁液剤、乳剤、軟膏剤、フォーム剤、ペースト剤などが含まれる。別法では、本発明の局所医薬組成物を、半液体製剤で製剤化することができる。このよ

10

20

30

40

50

うな局所医薬組成物の例には、これらに限定されないが、局所液剤、噴霧剤、ミスト剤、ドロップ剤などが包含される。別法では、本発明の局所医薬組成物を、乾燥粉末形態で製剤化することができる。医薬組成物はまた、経皮パッチにより投与され得る。

【0199】

医薬製剤の分野では周知の通り、軟膏剤は、典型的にはワセリンまたは他のワセリン誘導体をベースとする半固体製剤である。軟膏剤として、組成物は、均一な皮膚適用に適した粘稠性を有する。加えて、軟膏剤は実質的に粘性で、汗、過剰な水分または環境条件に関わらず、皮膚に接触し続け得る。当業者には理解される通り、使用される具体的な軟膏基剤は、最適な薬物送達をもたらし、例えば、軟化性などの他の望ましい特性ももたらすものである。他の担体またはビヒクルを用いる場合、軟膏基剤は、不活性で、安定で、非刺激性かつ非感作性であるべきである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy、19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995年)、1399~1404頁に説明されている通り、軟膏基剤は、4つの群：油脂性基剤；乳化性基剤；エマルション基剤；および水溶性基剤に分類することができる。油脂性軟膏基剤には、例えば、植物油、動物から得られる脂肪および石油から得られる半固体炭化水素が包含される。吸収性軟膏基剤としても公知の乳化性軟膏基剤は、水をほとんど含有しないか、または含有せず、例えば、硫酸ヒドロキシステアリン、無水ラノリンおよび親水性ワセリンが包含される。エマルション軟膏基剤は、油中水型(W/O)エマルションまたは水中油型(O/W)エマルションであり、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンおよびステアリン酸が包含される。一部の水溶性軟膏基剤は、様々な分子量のポリエチレングリコールから調製され、この場合も、さらなる情報については、Remington: The Science and Practice of Pharmacyを参照されたい。

10

20

30

40

【0200】

また、当分野で周知の通り、クリーム剤は、粘稠な液体または水中油型もしくは油中水型の半固体エマルションである。クリーム基剤は、水で洗浄可能であり、油相、乳化剤および水相を含有する。「内部」相とも称される油相は通常、ワセリンおよびセチルアルコールまたはステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールからなる。水性相は通常、必ずではないが、体積で油相を上回り、通常、潤滑剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は通常、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。

【0201】

ゲル剤は、半固体、懸濁液タイプの系であり、当分野で周知である。本明細書で使用するためのゲル形成剤は、局所半固体剤形のために医薬分野で典型的に使用される任意のゲル化剤であつてよい。典型的には水性であるが、アルコールおよび場合によっては油を含有してもよい担体液体全体に、実質的に均一に分布している有機高分子を、単相ゲルは含有する。均一なゲル剤を調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を加えることができるか、またはゲル化剤を摩碎(tritration)、機械的混合もしくは攪拌またはこれらの組合せにより分散させることができる。ゲル化剤の量は幅広く変動し、通常、組成物の全重量に基づいて約0.1重量%から約2.0重量%の範囲である。ゲル形成剤はまた、共重合の原理により作用する。アルカリpH下では、水の存在下のカルボマーが架橋して、ゲル様構造を形成する。重合度は、pHに依存する。閾値pHでは、ポリマーがグレードにより達成される粘度が最大である。

【0202】

ローション剤は、摩擦を伴わずに皮膚表面に適用される製剤であり、典型的には、活性薬剤を包含する固体粒子が水またはアルコール基剤中に存在する半液体製剤である。ローション剤は通常、固体の懸濁物であり、本発明の目的では、水中油型の液体油性エマルションを含む。より液性の組成物を適用するのに容易であるので、広い体面積を治療するためには、本明細書では、ローション剤が望ましい製剤であり得る。通常、ローション剤中の不溶性物質は微細に分配されていることが必要である。ローション剤は典型的には、よ

50

り良好な分散を生じさせるための懸濁化剤、さらに、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの活性薬剤を皮膚と接触させて局在化させ、保持するのに有用な化合物を含有する。

【0203】

ペースト剤は、活性薬剤が適切な基剤中に懸濁されている半固体剤形である。基剤の性質に応じて、ペースト剤は、脂肪ペーストまたは単相水性ゲルから製造されるものに分けられる。脂肪ペースト中の基剤は通常、ワセリンまたは親水性ワセリンなどである。単相水性ゲルから製造されるペースト剤は通常、基剤としてカルボキシメチルセルロースなどを組み込んでいる。

【0204】

硬膏剤は、直接、またはクロスなどの基剤材料に含浸させた後に、体に塗布するペースト状混合物からなる。本発明の薬理学的に活性な基剤を包含する医薬を、硬膏剤に溶かすか、またはそれに分散させて、薬用硬膏剤を製造することができる。

【0205】

生体接着剤は、体組織の表面に接着する製剤である。ポリマー生体接着剤は、当分野で周知である。例えば、Hellerら、「Biodegradable polymers as drug delivery systems」、Chasin, M. およびLanger, R. 編: Dekker, N.Y.、121~161頁(1990年); および米国特許第6,201,065号を参照されたい。適切な非ポリマー生体接着剤も、当分野では公知であり、ある種の脂肪酸エステル(米国特許第6,228,383号)を包含する。

【0206】

局所製剤化 LFA - 1 アンタゴニストを使用する治療方法

本発明の化合物は、LFA - 1 活性により媒介される疾患または状態を治療するために治療的および/または予防的に有用である。したがって、一態様では、被験体における炎症性関連障害または免疫関連障害を治療する方法を提供し、これは、それを必要とする前記被験体に、LFA - 1 アンタゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくはエステルと薬学的に許容される賦形剤とを含み、ここで、前記 LFA - 1 アンタゴニストが、被験体に投与された場合に約 2 mL / 分 / kg を超える全身クリアランス速度を有する製剤を局所投与することを含む。

【0207】

局所投与の利点には、治療剤の局部送達および低い全身生物学的利用能による最小の全身副作用が含まれる。例えば、本発明の局所製剤を、皮膚、目、口、鼻、腔粘膜または肛門粘膜に直接投与することができる。本発明の局所送達の方法は、製剤の局部投与に特に適している。適切な製剤および追加の担体は本明細書に論述されており、加えて、その教示全体が参考により本明細書に援用される Remington 「The Science and Practice of Pharmacy」(20版、Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD) に記載されている。

【0208】

本発明による治療組成物の利点の一つは、局所適用が、様々な皮膚状態を治療および予防するために特に簡便であることである。治療組成物は、目的の部位に非侵襲的に直接適用することができる。局所投与により簡便に対処される他の障害には、鼻通路、目および口腔のアレルギー状態が含まれる。眼への LFA - 1 アンタゴニストの局部送達は、眼または涙への滴下または噴霧を介して達成され得る。次いで、薬物は、眼周辺軟部組織を介するか、または強膜を通る分布もしくは角膜上皮全体にわたる分布を介するかのいずれかで分布し、IBD およびクローン病などの胃腸障害もまた、本発明の方法に従った局部治療により有益に治療することができる。このような疾患の治療では、LFA - 1 アンタゴニストを経口投与するが、製剤が薬物を GI 液中で溶解することを可能にする、GI 管中にのみ送達される。次いで、LFA - 1 アンタゴニストは、GI 粘膜の表面に分布し、

10

20

30

40

50

その上で、LFA-1アンタゴニストは、腸管内皮を通って、局所の隣接組織に浸透する。高レベルの薬物を有するGI管中の液は、正常なGIの運動性と胃流(gastric flow)でGI管を下り、その道に沿ったGIの罹患表面をコートする。加えて、局所腸組織から脈管構造へ分布するLFA-1アンタゴニストは、肝臓へと掃引されて、胆汁を介して下部GI管へと送達される。

【0209】

一部の実施形態では、本発明の治療剤は、全身に吸収された任意の薬物が迅速に除去されるような迅速な全身クリアランスを有する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、約1mL/分/kg、約2mL/分/kg、約3mL/分/kg、約4mL/分/kg、約5mL/分/kg、約6mL/分/kg、約7mL/分/kg、約8mL/分/kg、約9mL/分/kg、約10mL/分/kg、約11mL/分/kg、約12mL/分/kg、約13mL/分/kg、約14mL/分/kg、約15mL/分/kg、約16mL/分/kg、約17mL/分/kg、約18mL/分/kg、約19mL/分/kg、約20mL/分/kg、約25mL/分/kg、約30mL/分/kg、約35mL/分/kg、約40mL/分/kg、約45mL/分/kg、約50mL/分/kg、約60mL/分/kg、約65mL/分/kg、約70mL/分/kg、約75mL/分/kg、約80mL/分/kg、約85mL/分/kg、約90mL/分/kg、約95mL/分/kgまたは約100mL/分/kgを超える全身クリアランス速度を有し得る。

10

【0210】

LFA-1は、いくつかの望ましくない副作用をもたらし得るいくつかのリガンドと相互作用することが知られている。したがって、一部の実施形態では、治療剤の局所濃度は、全身濃度よりも約2×、3×、4×、5×、10×、25×、50×または100×を超えて高い。本発明の他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの局所濃度は、全身濃度よりも1000×を超えて高い。一実施形態では、局所濃度は、同じ時点の全身濃度よりも約10000×以上高い。治療剤の濃度は、当分野の任意の公知の方法を使用して測定することができる。例えば、放射性標識された治療剤を使用して、投与の局所部位からとった測定値を全身レベルと比較することができる（例えば、血漿レベル濃度）。

20

【0211】

組成物を、LFA-1アンタゴニストの有効用量の送達をもたらす薬物動態プロファイルで送達することができる。薬物の実際の有効量は、利用される具体的な薬物またはその組合せ、製剤化された特定の組成物、投与方法、および患者の年齢、体重、状態、および治療される症状または状態の重症度に応じて変動し得る。特定の患者での用量は、当業者であれば、慣用の考慮を使用して（例えば、適切で慣用の薬理学的プロトコルにより）決定することができる。

30

【0212】

一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約4時間以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約3時間以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約2時間以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約1時間以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約50分、約40分、約30分、約20分、約10分、約5分または約3分以内に、約1μMを超える局所組織濃度を達成する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約4時間以内に、約1μMを超える皮膚における局所組織濃度を達成する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約6時間、約5.5時間、約5時間、約4.5時間、約3.5時間、約3.0時間または約2.5時間以内に、約1μMを超える皮膚における局所組織濃度を達成する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約180分、約170分、約160分、約150分、約140

40

50

分、約130分、約120分、約110分、約100分、約90分、約80分、約70分、約60分、約50分、約40分、約30分または約20分以内に、約1 μ Mを超える局所網膜および／または眼内組織濃度を達成する。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストを、網膜および／または眼内組織へLFA-1アンタゴニストを送達するために点眼薬として投与する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約60分、約50分、約40分、約30分、約20分、約19分、約18分、約17分、約16分、約15分、約14分、約13分、約12分、約11分、約10分、約9分、約8分、約7分、約6分、約5分、約4分、約3分、約2分または約1分以内に、約1 μ Mを超える局所涙および／または角膜表面濃度を達成する。一部の実施形態では、涙および／または角膜表面にLFA-1アンタゴニストを送達するために、LFA-1アンタゴニストを点眼薬として眼に投与する。

10

【0213】

本発明の製剤を上記の通り局所投与した後に、LFA-1アンタゴニストは局所組織に分布し、製剤が適用された上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在する。製剤を局所投与する一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、製剤が適用される上皮表面の約2mm、約3mm、約4mm、約5mm、約6mm、約7mm、約8mm、約9mm、約10mm、約12mm、約14mm、約16mm、約18mm、約20mm、約30mm、約40mmまたは約50mm以内において治療有効濃度で存在する。本発明の製剤を経口投与する実施形態では、LFA-1アンタゴニストはGI管に放出され、LFA-1アンタゴニストがGI管から分布する上皮表面の約1mm以内において治療有効濃度で存在する。本発明の製剤を経口投与する一部の他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストはGI管に放出され、LFA-1アンタゴニストがGI管から分布する上皮表面の約2mm、約3mm、約4mm、約5mm、約6mm、約7mm、約8mm、約9mm、約10mm、約12mm、約14mm、約16mm、約18mm、約20mm、約30mm、約40mmまたは約50mm以内において治療有効濃度で存在する。

20

【0214】

一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約4時間内で約10nMを超える局所組織濃度を有する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約4時間内に、約20nM、約30nM、約40nM、約50nM、約75nM、約100nM、約150nM、約200nM、約150nM、約300nM、約400nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ Mまたは約10 μ Mを超える局所組織濃度を有する。さらに他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約5時間内に、約10nM、約20nM、約30nM、約40nM、約50nM、約75nM、約100nM、約150nM、約200nM、約150nM、約300nM、約400nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ Mまたは約10 μ Mを超える局所組織濃度を有する。本発明はまた、LFA-1アンタゴニストが、被験体への投与後約3時間内に、約10nM、約20nM、約30nM、約40nM、約50nM、約75nM、約100nM、約150nM、約200nM、約150nM、約300nM、約400nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ Mまたは約10 μ Mを超える局所組織濃度を有する方法を提供する。LFA-1アンタゴニストはまた、被験体への投与後約2時間内に、約10nM、約20nM、約30nM、約40nM、約50nM、約75nM、約100nM、約150nM、約200nM、約150nM、約300nM、約400nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ Mまたは約10 μ Mを超える局所組織濃度を有し得る。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約1

30

40

50

時間内に、約 10 nM、約 20 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 75 nM、約 100 nM、約 150 nM、約 200 nM、約 150 nM、約 300 nM、約 400 nM、約 500 nM、約 600 nM、約 700 nM、約 800 nM、約 900 nM、約 1 μ M、約 2 μ M、約 3 μ M、約 4 μ M、約 5 μ M、約 6 μ M、約 7 μ M、約 8 μ M、約 9 μ Mまたは約 10 μ Mを超える局所組織濃度を有する。一部の他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、被験体への投与後約 50 分、約 40 分、約 30 分、約 20 分、約 10 分、約 9 分、約 8 分、約 7 分、約 6 分、約 5 分、約 4 分、約 3 分、約 2 分または約 1 分内に、約 10 nM、約 20 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 75 nM、約 100 nM、約 150 nM、約 200 nM、約 150 nM、約 300 nM、約 400 nM、約 500 nM、約 600 nM、約 700 nM、約 800 nM、約 900 nM、約 1 μ M、約 2 μ M、約 3 μ M、約 4 μ M、約 5 μ M、約 6 μ M、約 7 μ M、約 8 μ M、約 9 μ Mまたは約 10 μ Mを超える局所組織濃度を有する。10

【0215】

一部の本発明の方法では、LFA-1アンタゴニストは、投与後少なくとも約 8 時間は、約 10 nM を超える局所組織濃度を維持する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後少なくとも約 8 時間は、約 10 nM、約 20 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 75 nM、約 100 nM、約 150 nM、約 200 nM、約 150 nM、約 300 nM、約 400 nM、約 500 nM、約 600 nM、約 700 nM、約 800 nM、約 900 nMまたは約 1 μ Mを超える局所組織濃度を維持する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後少なくとも約 10 時間、約 9 時間、約 8 時間、約 7 時間、約 6 時間、約 5 時間、約 4 時間、約 3 時間、約 2 時間、または約 1 時間は、約 10 nM、約 20 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 75 nM、約 100 nM、約 150 nM、約 200 nM、約 150 nM、約 300 nM、約 400 nM、約 500 nM、約 600 nM、約 700 nM、約 800 nM、約 900 nMまたは約 1 μ Mを超える局所組織濃度を維持する。20

【0216】

一部の本発明の方法では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約 4 時間に内に、約 1 μ Mを超える局所組織濃度および血漿中で測定して約 100 nM 未満の全身濃度を有する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約 4 時間、約 3 時間、約 2 時間、約 1 時間、約 50 分、約 40 分、約 30 分、約 20 分、約 10 分または約 5 分内に、約 1 μ Mを超える局所組織濃度および血漿中で測定して約 80 nM、約 70 nM、約 60 nMまたは約 50 nM 未満の全身濃度を有する。30

【0217】

加えて、本発明の一部の方法では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約 4 時間に内に、製剤が適用された上皮表面約 1 mm 内に治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する。他の実施形態では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約 4 時間に内に、製剤が適用された上皮表面約 2 mm、約 3 mm、約 4 mm、約 5 mm、約 6 mm、約 7 mm、約 8 mm、約 9 mm、約 10 mm、約 12 mm、約 14 mm、約 16 mm、約 18 mm、約 20 mm、約 30 mm、約 40 mm または約 50 mm 以内に治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在する。別法では、LFA-1アンタゴニストは、投与後約 6 時間、約 5 時間、約 3 時間、約 2 時間、約 1 時間、約 50 分、約 40 分、約 30 分、約 20 分、約 10 分または約 5 分以内に、製剤が適用された上皮表面約 1 mm 以内に治療有効濃度で存在し、血漿中では治療有効レベル未満で存在し得る。40

【0218】

本発明は、被験体において、免疫障害および他の障害の炎症性要素の処置のための方法を提供する。特定すると、本明細書に記載の方法は、白血球媒介炎症を治療するために有用である。本発明の製剤は、LFA-1 の強力な阻害剤であり、Th1T 細胞および Th2T 細胞により放出されるサイトカインを阻害する。白血球媒介炎症は、T 細胞炎症応答などの選択疾患における炎症の開始および進行において役割を果たす。方法は通常、1 種または複数の疾患を治療するために 1 種または複数の薬物を投与することを含む。薬剤の50

組合せを、1種の疾患または複数の疾患を治療するために、または組合せにおける1種または複数の薬剤の副作用を調節するために使用することができる。

【0219】

本明細書に記載の化合物は、免疫関連障害を治療するための薬剤などの他の薬剤と組み合わせて使用することができる。また、本発明の化合物を、ある種の作用を中和するために他の薬物と共に使用することができ、例えば、LFA-1アンタゴニストを、副作用としてドライアイをもたらす薬物と共に投与することができる。

【0220】

本発明の使用

本発明のLFA-1アンタゴニストは、様々な免疫関連障害を治療するために使用することができる。LFA-1は、いくつかの免疫関連障害に関与している。詳細には、本明細書に記載の方法は、白血球媒介炎症を治療するために有用である。白血球媒介炎症は、T細胞炎症応答などの選択疾患における炎症の開始および進行において役割を果たす。LFA-1アンタゴニストの局所投与は、抗LFA-1モノクローナル抗体の全身投与が有効と判明している疾患状態において特に有効であり得る(www.clinicaltrials.gov のRaptiva clinical trialsを参照されたい)。Raptivaは、乾癬、湿疹、腎臓および膵島細胞移植において有効であることが判明している。

10

【0221】

LFA-1が関連している免疫関連障害には、眼内、眼周囲および眼表面の炎症などの眼障害；角結膜炎、乾性角結膜炎(KCS、別名ドライアイ)、シェーグレン症候群の患者におけるKCS、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎；コンタクトレンズの装着による眼、角膜、眼周囲組織の炎症；レーシック(lasik)を包含する手術後の眼の炎症；網膜ならびに眼の前方および後方部分の炎症を包含する眼内炎症、マイボーム腺の炎症、加齢性黄斑変性(AMD)、ブドウ膜炎、糖尿病性黄斑浮腫および糖尿病性網膜症を包含する浮腫および網膜症；角膜移植の拒絶を包含する角膜炎症、グレーブス眼症、加齢性ドライアイ、スティーヴェンズ-ジョンソン症候群眼障害、先天性無涙液症、薬理学的副作用、感染、ライリー-デイ症候群、結膜線維症、眼ストレス、腺および組織破壊、眼瘢痕性類天疱瘡(ocular cicatricial pemphigoid)、眼瞼炎、自己免疫および他の免疫不全障害、アレルギー、涙腺不全、狼瘡、関節リウマチ、酒さ、過剰に乾燥した空気、空気伝搬微粒子、煙およびスモッグならびにとりわけ瞬きの不能への環境曝露が含まれる。他の免疫関連障害には、アレルギー性結膜炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎などの皮膚炎、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食品過敏症およびアレルギー性接触皮膚炎などのアレルギー性疾患が含まれる。他の免疫関連障害には、皮膚過敏性反応(ツタウルシおよび有毒オーケを包含)などの炎症疾患が含まれる。他の免疫関連障害には、湿疹、アトピー性皮膚炎、乾癬、水疱性皮膚疾患、刺激性接触皮膚炎およびさらに湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎ならびに免疫媒介障害の皮膚発現などの皮膚炎症性疾患が含まれる。他の免疫関連障害には、ドライアイ、ドライマウスおよびシェーグレン症候群に随伴する他の局所炎症を包含するシェーグレン症候群および関節リウマチなどの自己免疫疾患が含まれる。他の免疫関連障害には、細胞、組織または臓器同種または異種移植の急性または慢性拒絶、または遅延移植片機能、移植片対宿主疾患などの移植関連障害が含まれる。細胞、組織または実質臓器移植の例には、例えば、角膜組織が含まれる。他の免疫関連障害には、これらに限定されないが、円形脱毛症、糖尿病性網膜症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、腎臓移植からの炎症、喘息、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、移植片対宿主疾患(GVHD)、口腔扁平苔癬、関節痛または膵島細胞移植炎症および眼の手術後炎症が含まれる。

20

【0222】

本発明はまた、炎症性腸疾患またはIBDを治療する際に有用である。IBDは、腸の全部または一部の炎症により典型的には特徴付けられる様々な疾患のうちのいずれかを指

30

40

50

す。炎症性腸疾患の例には、これらに限定されないが、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、粘膜炎、放射線誘発腸炎、短腸症候群、セリック病、大腸炎、胃潰瘍、憩室炎、回腸囊炎、直腸炎および慢性下痢が含まれる。IBDに対する言及は、胃腸炎症状態の例示であり、限定は意味していない。

【0223】

本発明の一実施形態は、眼障害を治療するためのものである。本発明のエアゾール化製剤は、眼に直接適用することができる。例えば、本発明の方法は、特に、眼内、眼周囲および眼表面の炎症；角結膜炎、乾性角膜結膜炎（KCS、別名ドライアイ）、シェーグレン症候群の患者におけるKCS、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎；コンタクトレンズの装着による眼、角膜、眼周囲組織の炎症；レーシックを包含する手術後の眼の炎症、網膜ならびに眼の前方および後方部分の炎症を包含する眼内炎症、マイボーム腺の炎症、マイボーム腺機能不全、加齢性黄斑変性（AMD）、ブドウ膜炎、糖尿病性黄斑浮腫および糖尿病性網膜症を包含する浮腫および網膜症；角膜移植の拒絶を包含する角膜炎症、グレーブス眼症、加齢性ドライアイ、スティーヴェンズ・ジョンソン症候群、先天性無涙液症、薬理学的副作用、感染、ライリー・デイ症候群、結膜線維症、眼ストレス、腺および組織破壊、眼瘢痕性類天疱瘡、眼瞼炎、自己免疫障害および他の免疫不全障害、アレルギー、糖尿病、涙腺不全、狼瘡、パーキンソン病、関節リウマチ、酒さ、過剰に乾燥した空気、空気伝搬微粒子、煙および、スマッグならびに特に瞬きの不能への環境曝露を治療するために有用である。

10

【0224】

糖尿病は、世界では2億人近くに、米国では2000万人に影響している。糖尿病の微小血管合併症である糖尿病性網膜症は、米国の就労人口における失明の主な原因である。DRの罹患率は、疾患期間とともに上昇する。20年後には、I型患者のうちの約100%がDRを発症し、II型患者の約60%がDRを発症する。DRは2段階：非増殖性および増殖性に分類することができる。DRの発現である糖尿病性黄斑浮腫（DME）は、いずれの段階でも起こり得、失明の主要な原因である。DMEは、高い血管透過性および激しい浸出物を特徴とする。

20

【0225】

局所投与では、眼科学の分野で使用される局所眼投与のための全ての製剤（例えば、点眼剤、インサート、アイパック（eye pack）、含浸コンタクトレンズ、ポンプ送達系、ジメチルスルホキシド（DMSO）ベースの液剤 懸濁液剤、リポソームおよび眼軟膏剤）ならびに皮膚科学および耳鼻咽喉科学の分野での外用使用のための全ての製剤（例えば、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、散剤、軟膏剤、ローション剤、結晶形態、フォーム剤および噴霧剤）を、当分野で公知の通りに利用することができる。加えて、皮膚および鼻通路の粘膜に局所投与するために適した全ての製剤を、本発明の化合物を送達するために利用することができる。本発明の医薬組成物は、いずれも本発明の目的のために適していることが当分野で公知である局所または経口投与のためのリポソーム製剤であってよい。

30

【0226】

他の実施形態は、アレルギー性疾患の治療である。本発明の製剤を直接、例えば、眼、鼻、口、皮膚、腔粘膜または肛門粘膜に局所的に適用することができる。本発明の方法は、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎およびアレルギー性接触皮膚炎を治療するために有用である。

40

【0227】

アレルギー性結膜炎は主に、眼のかゆみ、充血、結膜浮腫、眼瞼腫脹ならびに眼および鼻通路からの水のような分泌物を特徴とする若年成人の疾患である。視力に対する脅威はないが、アレルギー性結膜炎を患っている患者は、社会機能および情動的健康の障害ならびにヘルスケアリソースの高い利用を示す傾向がある（Blaisse, 2006年、Allergy Asthma Proc.）。眼アレルギーは、米国人の約20%を冒してい

50

ると推定され、発生率は高まっている (Abelson, 2003年, *Ocul Surf*).

【0228】

結膜は、環境アレルゲンに高度に曝露される粘膜表面であり、アトピー性の個体においては、空気伝搬アレルゲンとの最初の接触部位であることが多い。抗原曝露の後に、結膜マスト細胞は、細胞表面上の IgE 抗体の抗原交差結合が引き金となって脱顆粒する (Bielelory, 2005年, *Drugs*)。マスト細胞は、新たに形成された炎症性媒介物質および前から存在した炎症性媒介物質を放出する。ヒスタミンは、かゆみ(眼のかゆみ)、血管拡張および血管漏出の引き金を引いて、眼充血、結膜浮腫および眼瞼炎をもたらす典型的な初期相反応 (EPR) の原因である主要な予め形成された媒介物質である。EPR は、アレルゲン曝露の数分から数時間以内に生じる。マスト細胞はまた、サイトカイン IL-4、IL-5、PAF および TNF を合成および放出する。サイトカイン、ケモカインおよび成長因子の放出は、上皮細胞の表面上での ICAM-1 の発現の増加を包含し、結膜組織への LFA-1 / ICAM-1 - マクロファージとの後期相反応 (LPR) をもたらす炎症事象のカスケードを開始させる (Ciprandi, 1993年, *J Allergy Clin Immunol*)、(Bacon, 2000年, *J Allergy Clin Immunol*)。アレルギー被験体(正常ではない被験体)は、アレルゲン攻撃後 30 分以内に結膜上皮上で ICAM-1 を発現し、これは、初めの 24 時間で 3 倍に上昇する。

10

【0229】

眼アレルギーのために現在認められている治療(例えば、抗ヒスタミン剤、MCS)は、EPR の徴候または症状を低減することに主に中心を置いているが、多くの患者が持続的な LPR の臨床的証拠を示すことを示唆する証拠が新たに生じている (Choi, 2008年, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*)。LPR の発現は、アレルゲン曝露の約 6 ~ 24 時間後に生じ、眼徴候および症状の延長、さらに、急性炎症細胞、特に好酸球の結膜への組織学的流入により特徴付けられる。局所ステロイドは、抗ヒスタミン / MCS では十分に制御されない慢性眼炎症および治療抵抗性疾患を管理するために使用されている。しかしながら、潜在的副作用(例えば、白内障形成、緑内障)の危険が増大するため、ステロイド治療の短期療法のみ使用することができる。

20

【0230】

化合物 12 は、LFA-1 / ICAM-1 相互作用をブロックする手段となり、眼炎症を低減し、LPR を治療し、局所ステロイド投与に随伴する安全性の問題を回避する代替療法をもたらし得る。ネズミ結膜アレルゲン攻撃モデルでは、動物に抗 ICAM-1 および / または抗 LFA-1 抗体の全身投与での予防処置を受けさせた場合に、臨床徴候および好酸球 / 好中球の結膜への浸潤の両方において著しい低減が証明された (Whitcup, 1999年, *Clin Immunol*)。さらに、マスト細胞は、脱顆粒のために活性化 T 細胞との LFA-1 / ICAM-1 媒介接触を必要とするようである。in vitro 研究により、活性化 T 細胞とマスト細胞との接着の程度は、T 細胞が抗 LFA-1 抗体で前処理されると、低減することが示されている (Mekori, 1999 年, *J Allergy Clin Immunol*)、(Brill, 2004 年, *Clin Exp Allergy*)。

30

【0231】

さらに他の実施形態は、皮膚炎症性疾患の治療である。本発明の局所製剤を直接、例えば、皮膚、眼、口、鼻、膣粘膜または肛門粘膜に適用することができる。例えば、本発明の方法は、湿疹、アトピー性皮膚炎、乾癬、刺激性接触皮膚炎およびさらに、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎および免疫媒介障害の皮膚発現を治療するために有用である。

40

【0232】

作用機序を限定する意図はないが、本発明の方法は、LFA-1 および ICAM-1 の相互作用の阻害により、炎症関連疾患の開始および進行を阻害することを伴う。LFA-1 および ICAM-1 は、リンパ球 / 白血球移動および増殖のプロセスに関連し、炎症応

50

答のカスケードをもたらす細胞外受容体ドメインを備えた分子である。一部の実施形態では、このような方法は、例えば下記でより詳細に記載される通り、*in vitro* および *in vivo*において抗炎症作用をもたらし、炎症媒介疾患、例えば、喘息、湿疹またはドライアイの疾患の治療において有用である。

【0233】

ヒト血液は、白色血液細胞（白血球）を含有し、これはさらに、好中球、リンパ球（B および T サブタイプを有する）、単球、好酸球および好塩基球として分類される。白血球のこれらの群のうちの数種、好中球、好酸球、好塩基球およびリンパ球が炎症性障害に関連している。LFA-1 は、多くの白血球上で発現されるロイコインテグリンの群の 1 つであり、リガンドとしてのいくつかの ICAM と相互作用するリンパ系インテグリンであると考えられる。これらの相互作用の破壊、したがって、免疫 / 炎症性応答の破壊は、炎症、例えば、喘息、湿疹または眼の炎症の低減をもたらす。

10

【0234】

例えば、ICAM-1 (CD54) は、免疫グロブリンタンパク質スーパーファミリーにおける接着受容体の ICAM ファミリー (ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、ICAM-4) のメンバーであり、活性化白血球、皮膚線維芽細胞および内皮細胞上で発現される。Krensky, A. M.; Sanchez-Madrid, F.; Robbin, E.; Nagy, J. A.; Springer, T. A.; Burakoff, S. J. 「The functional significance, distribution, and structure of LFA-1, LFA-2, and LFA-3: cell surface antigens associated with CE1-target interactions.」、1983年、J. Immunol. 131巻、611~616頁を参照されたい。これは通常、血管を内張している内皮細胞上で発現され、免疫 / 炎症開始の間にサイトカインまたは IL-1、LPS、SEB および TNF などのサイトカイン放出を誘発する化合物に曝露されると、アップレギュレーションされる。

20

【0235】

過去十年にわたって行われた研究は、カスケード内での細胞間引き金相互作用に焦点を当てて免疫系における細胞の移動および活性化に関する分子事象の解明を助けている。Springer, T. A. 「Adhesion receptors of the immune system.」 Nature、1990年、346巻、425~434頁を参照されたい。細胞間接着分子 (ICAM) とロイコインテグリンとの相互作用は、免疫系の機能化において役割を果たしている。抗原提供、T 細胞媒介細胞傷害性および白血球経内皮移動 (血管外遊出) などの免疫プロセスは、ロイコインテグリンとの ICAM 相互作用により媒介される細胞接着を必要とすると考えられる。Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R. 「Integrins, ICAMs, and selectins: role and regulation of adhesion molecules in neutrophil recruitment to inflammatory sites.」 Adv. Pharmacol. 1994年、25巻、117~138頁および Diamond, M.; Springer, T. A. 「The dynamic regulation of integrin adhesiveness.」 Current Biology、1994年、4、506~532頁を参照されたい。

30

【0236】

ICAM-1 および LFA-1 (L₂ および CD11a / CD18 とも称される) の相互作用は、活性化標的部位での接着、白血球経内皮移動、傷害部位への移動およびリンパ球の増殖のプロセスに関与していることが判明している。例えば、炎症性応答の成分である白血球経内皮移動の前に、サイトカイン / ケモカインの存在が、白血球上で構成的に発現されるインテグリンを活性化すると現在では考えられている。血管内皮細胞もまた、同じサイトカイン / ケモカインの存在に応答して、ICAM-1 をアップレギュレーション

40

50

ヨンする。ローリングしている白血球が、活性化内皮細胞に近づくと、その進行は先ず、これらのアップレギュレーションされたICAM-1受容体によりゆっくりになる。続いて、LFA-1と、血管内皮細胞表面で発現されたICAM-1とがリガンド／受容体相互作用し、これにより、リンパ球がさらにローリングすることは停止される。次いで、リンパ球は平らになって、トランスバセーション(transvascular)が生じる。このプロセスは、血管内皮を介してのリンパ球移動と、さらに、末梢血からリンパ節へのリンパ球輸送との両方で重要である。

【0237】

LFA-1は、T細胞および抗原提示細胞(APC)の相互作用表面の物理的構造として定義され得る免疫学的シナプスの創出および維持に役割を果たす。LFA-1は、APCとのT細胞会合を安定化するので、T細胞の活性化をもたらす。LFA-1およびICAM-1の相互作用はまた、休止T細胞に対する共同刺激シグナルをもたらすようである。CD4+T細胞増殖およびサイトカイン合成は、炎症応答の一部としてこの相互作用により媒介される。

10

【0238】

ICAM-1およびLFA-1の相互作用が免疫／炎症応答で果たす役割を考慮すると、これらの相互作用を調節して、所望の治療結果を達成することが望ましい(例えば、過活性炎症応答の事象では、相互作用の阻害)。ICAMおよびロイコインテグリンの相互作用のアンタゴニズムは、いずれかの成分を対象とする薬剤、特にモノクローナル抗体で実現することができる事が証明されている。

20

【0239】

また、LFA-1は、一群のシグナル伝達経路に関連する、ICAMファミリー(ICAM-1、ICAM-2およびICAM-3)の中にいくつかのリガンドパートナーを有するので、本発明の一部の実施形態では、これらの相互作用を選択的に調節することが望ましい。

20

【0240】

本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の経路の1つまたは複数の成分を調節し得る。LFA-1およびICAM-1の相互作用の阻害に加えて、本発明の方法および組成物はまた、炎症プロセスの初期部分または後期部分のいずれかにも介入し得る。例えば、拘束および経内皮移動前の内皮細胞または白血球でのICAM-1またはLFA-1アップレギュレーション(活性化)を、本明細書に記載の方法および組成物により調節することができる。本発明は、白血球輸送の経過においてICAM-1およびLFA-1を活性化するサイトカインまたはケモカインの発現を調節する際、サイトカインまたはケモカインの輸送を調節する際、停止白血球のトランスバセーションを防止する際に、傷害または炎症の部位での白血球増殖に関与している他の機序を介してのシグナル伝達を調節する際などに、有用であり得る。

30

【0241】

投与

薬学的に活性な組成物の送達方法は、様々であり得るが、本発明の製剤を、炎症性皮膚病に罹患している体表面のエリアに適用することを必ず伴う。本発明の方法では、製剤を、皮膚、眼、口、鼻、膣粘膜または肛門粘膜に局所適用する。クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、硬膏剤またはローション剤を皮膚の罹患エリアに塗布し、丁寧にすり込むことができる。同様に、ポリマー製剤または他の生体接着製剤を皮膚の罹患エリアに塗布するか、または軽く当てることができる。液剤も同様に適用することができるが、より典型的には、ドロッパー、スワブなどを用いて適用し、皮膚の罹患エリアに慎重に適用する。ワセリンを皮膚の罹患エリアの周囲の皮膚に塗布して、そこを、治療の間に起こり得る刺激から守ることができる。

40

【0242】

投与計画は、罹患エリアのサイズ、皮膚病の重症度および治療に対する炎症皮膚病の応答性などの容易に決定し得るいくつかの因子に依存するが、通常、1日1回または複数の

50

投与回であり、治療経過は、数日から数ヶ月続くか、または治癒が生じるか、もしくは炎症皮膚病のサイズおよび／または重症度の著しい縮小が達成されるまで続く。全身循環から迅速に除去される LFA - 1 アンタゴニストの局所投与は、広範囲を冒す炎症性疾患の患者に特に有利であり得る。このシナリオでは、患者は、薬物への全身曝露による著しい免疫抑制および副作用の危険性を伴わずに、広範囲を治療することができる場合がある。当業者であれば、最適な用量、投与方法および繰り返し回数を容易に決定することができる。一般に、製剤を 1 日 1 から 4 回適用することが企図される。皮膚パッチを用いる場合、薬物送達の期間はずっと、典型的には 8 から 72 時間はデバイスを通常は体表面に置いたままにし、必要ならば取り替える。

【0243】

10

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、免疫関連障害の症状を平均して少なくとも約 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、90% 超低減するか、または免疫関連障害の症状を実質的に除去する治療効果を発揮するのに十分な量で存在する。多くの炎症性疾患では、治療効果の十分に認められた臨床評価が存在する（例えば、乾癬では PASI スコアおよび湿疹では EASI スコア）。

【0244】

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、治療されている個体において新生血管形成および紅斑を平均して少なくとも約 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、90% 超低減するか、または新生血管形成を実質的に除去するのに十分な量で存在する。

20

【0245】

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストは、個体の線維性血管増殖を平均して少なくとも約 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、90% 超低減するか、または線維性血管増殖を実質的に除去するのに十分な量で存在する。

【0246】

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストの有効量は、約 1×10^{-11} 、 1×10^{-10} 、 1×10^{-9} 、 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-2} 、 1×10^{-1} 、 1×10^0 、または 1×10^1 グラムの用量である。

30

【0247】

免疫系障害の治療方法は、本発明の製剤を局所的形態で投与することを含む。

【0248】

本発明で使用するために企図される医薬品の全一日用量、したがって、個々の組成物中の医薬品の重量濃度は幅広く変動し得るが、通常の医師の典型的な技能の範囲内である。

【0249】

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストを単回用量で投与する。LFA - 1 アンタゴニストの単回用量はまた、急性症状を治療するための他の物質（例えば、鎮痛剤）と共に同時投与する場合にも使用することができる。

一部の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニスト（単独で、または他の薬物と組み合わせて）を複数回用量で投与する。投薬は、1 日当たり約 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回または 10 回超であってよい。投薬は、ほぼ 1 年に 1 回、1 年に 2 回、6 ヶ月毎、4 ヶ月毎、3 ヶ月毎、60 日毎、月 1 回、2 週間毎に 1 回、1 週間に 1 回または 1 日おきに 1 回であってよい。一実施形態では、薬物は、鎮痛薬である。他の実施形態では、LFA - 1 アンタゴニストおよび他の治療物質と一緒に、1 日当たり約 1 回から 1 日当たり約 10 回投与する。他の実施形態では、追加の治療物質を、LFA - 1 アンタゴニストの投与と同時に、その前に、またはその後に投与する。他の実施形態では、LFFF - 1 アンタゴニストおよび他の治療物質の投与を、約 7 日未満継続する。さらに他の実施形態では、同時投与を、約 6、10、14、28 日、2 ヶ月、6 ヶ月または

40

50

1年より長く継続する。一部の場合には、同時投与される投薬を、例えば、慢性炎症での投薬では、必要なだけ長く継続する。

【 0 2 5 0 】

本発明の組成物の投与は、必要なだけ長く継続し得る。一部の実施形態では、本発明の組成物を、1、2、3、4、5、6、7、14または28日より長く投与する。一部の実施形態では、本発明の組成物を、28、14、7、6、5、4、3、2または1日未満投与する。一部の実施形態では、本発明の組成物を、例えば、慢性疼痛の治療では継続的に長期間投与する。

【 0 2 5 1 】

本発明の方法における LFA-1 アンタゴニストのための投薬は、日常的な実験により見出すことができる。一日用量は、約 1×10^{-7} g から 5000 mg の範囲であってよい。一日用量範囲は、本明細書に記載されている通り、LFA-1 アンタゴニストの形態、例えば、使用されるエステルもしくは塩および / または投与経路に依存し得る。例えば、全身投与では、典型的な一日用量は、例えば約 1 ~ 5000 mg または約 1 ~ 3000 mg または約 1 ~ 2000 mg または約 1 ~ 1000 mg または約 1 ~ 500 mg または約 1 から 100 mg または約 10 ~ 500 mg または約 10 から 3000 mg または約 10 ~ 2000 mg または約 10 ~ 1000 mg または約 10 ~ 500 mg または約 10 ~ 200 mg または約 10 ~ 100 mg または約 20 ~ 2000 mg または約 20 ~ 1500 mg または約 20 ~ 1000 mg または約 20 ~ 500 mg または約 20 ~ 100 mg または約 50 ~ 5000 mg または約 50 ~ 4000 mg または約 50 ~ 3000 mg または約 50 ~ 2000 mg または約 50 ~ 1000 mg または約 50 ~ 500 mg または約 50 ~ 100 mg、約 100 ~ 5000 mg または約 100 ~ 4000 mg または約 100 ~ 3000 mg または約 100 ~ 2000 mg または約 100 ~ 1000 mg または約 100 ~ 500 mg の範囲である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、約 100、200、300、400、500、600、700、800、900 または 1000 mg である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、0.1 mg である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、1.0 mg である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、10 mg である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、500 mg である。一部の実施形態では、LFA-1 アンタゴニストの一日用量は、1000 mg である。

【 0 2 5 2 】

g または約 1×10^{-5} g から 5×10^{-3} g または約 1×10^{-5} g から 2.5×10^{-3} g または約 1×10^{-5} g から 1×10^{-3} g または約 1×10^{-5} g から 5×10^{-4} g である。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの一日常用量は、約 1×10^{-7} g、 1×10^{-6} g、 1×10^{-5} g、 1×10^{-4} g、 1×10^{-3} g、 1×10^{-2} g、 1×10^{-1} g または 1 g である。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの一日常用量は、 1×10^{-7} g である。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの一日常用量は、 1×10^{-5} g である。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの一日常用量は、 1×10^{-3} g である。一部の実施形態では、LFA-1アンタゴニストの一日常用量は、 1×10^{-2} g である。一部の実施形態では、個々の用量は、約 1×10^{-7} g から 5.0 g または約 1×10^{-7} g から 2.5 g または約 1×10^{-7} g から 1.00 g または約 1×10^{-7} g から 0.5 g または約 1×10^{-7} g から 0.25 g または約 1×10^{-7} g から 0.1 g または約 1×10^{-7} g から 0.05 g または約 1×10^{-7} g から 0.025 g または約 1×10^{-7} g から 1×10^{-2} g または約 1×10^{-7} g から 5×10^{-3} g または約 1×10^{-7} g から 2.5×10^{-3} g または約 1×10^{-7} g から 1×10^{-3} g または約 1×10^{-7} g から 5×10^{-4} g または約 1×10^{-6} g から 5.0 g または約 1×10^{-6} g から 2.5 g または約 1×10^{-6} g から 1 g または約 1×10^{-6} g から 0.5 g または約 1×10^{-6} g から 0.25 g または約 1×10^{-6} g から 0.1 g または約 1×10^{-6} g から 0.05 g または約 1×10^{-6} g から 0.025 g または約 1×10^{-6} g から 2.5×10^{-2} g または約 1×10^{-6} g から 1×10^{-2} g または約 1×10^{-6} g から 5×10^{-3} g または約 1×10^{-6} g から 1×10^{-3} g または約 1×10^{-6} g から 5×10^{-4} g または約 1×10^{-5} g から 2.5 g または約 1×10^{-5} g から 1 g または約 1×10^{-5} g から 0.5 g または約 1×10^{-5} g から 0.25 g または約 1×10^{-5} g から 0.1 g または約 1×10^{-5} g から 0.05 g または約 1×10^{-5} g から 0.025 g または約 1×10^{-5} g から 2.5×10^{-2} g または約 1×10^{-5} g から 1×10^{-2} g または約 1×10^{-5} g から 5×10^{-3} g または約 1×10^{-5} g から 1×10^{-3} g または約 1×10^{-5} g から 5×10^{-4} g の範囲である。一部の実施形態では、個々の用量を上記の通り、1日1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回繰り返す。

【0253】

本発明の組成物は、複数回用量形態でパッケージングすることができる。保存剤が、使用する間の微生物汚染を防ぐために好ましいことがある。本発明の組成物は、保存剤を含有しない無菌単位用量タイプとして製剤化することができる。別法では、保存剤を使用することができる。

【0254】

本発明の組成物に適した保存剤には、塩化ベンザルコニウム、プライト、過酸化物、過ホウ酸塩、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onamer M または当業者に公知の他の薬剤が含まれる。本発明の一部の実施形態では、このような保存剤を約 0.004% から約 0.02% W/V のレベルで使用することができる。本出願の一部の組成物では、保存剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンおよび / またはプロピルパラベンを、約 0.001% から 0.01% 未満、例えば、約 0.001% から約 0.008%、または約 0.005% W/V のレベルで使用することができる。約 0.005% の塩化ベンザルコニウム濃度で、微生物攻撃から本発明の組成物を守るために十分であり得ることが見出されている。当業者であれば、成分の適正な濃度、さらに、適切な局所製剤を生じさせるための様々な成分の組合せを決定することができる。例えば、点眼剤または皮膚に適用するための製剤は、メチルパラベンおよびプロピルパラベンそれぞれ約 0.02% W/V および約 0.04% W/V からなる混合物で使用することができる。一部の実施形態では、これらの製剤は、メチルパラベンおよび / またはプロピルパラ

10

20

30

40

50

ベンを、それぞれ約0.02%W/Vまでおよび約0.04%W/Vまでの量で使用し、これは、メチルパラベンを使用しないかプロピルパラベンを使用しない実施形態を包含する。

【0255】

本発明で使用される活性成分の投与量および投与回数は、患者の性別、年齢および体重、治療される症状、望ましい治療効果、投与経路ならびに治療期間に応じて変動する。成人の眼に送達するためには、本発明の化合物を含有する製剤は、約0.0001から10.0W/V%、約0.005から10.0W/V%、約0.01から10.0W/V%、約0.05から10.0W/V%、約0.1から10.0W/V%、約0.5から10.0W/V%、約1.0から10.0W/V%、約2.0から10.0W/V%、約3.0から10.0W/V%、約4.0から10.0W/V%または約5.0から10.0W/V%の濃度範囲であってよい。¹⁰ 本発明の一実施形態は、本発明の化合物約1.0から10.0W/V%の製剤を有する。本発明の一実施形態は、本発明の化合物約0.01から10.0W/V%の製剤を有する。本発明の一実施形態は、本発明の化合物約5.0から10.0W/V%の製剤を有する。投与は、眼当たり1日当たり数回、1日当たり1から10回、1日当たり1から4回または1日当たり1回投与することができる。

【0256】

上記組成物が使用される場合、本発明の医薬品の治療有効量を、純粋な形態で使用することができるか、またはそのような形態が存在する場合には、薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ形態で使用することができる。医薬品の「治療有効量」は、目的の治療利益を任意の医学的治療に適用可能な合理的な利益/危険比で得るのに十分な化合物の量を意味する。全身循環から迅速に除去されるLFA-1アンタゴニストの局所投与は、局所対全身曝露との比が10から10000倍以上である場合に特に有利であり得る。イヌおよびラットでは、1%眼用滴剤からの化合物12の全身生物学的利用能は、6~30%と測定されているが、涙中の薬物レベルは、血漿中のレベルに対して>1000倍である。しかしながら、本発明の医薬品および組成物の全一日使用量は主治医が、適正な医学的判断の範囲内で決定することは理解される。任意の特定の患者および医薬品での具体的な治療有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；使用される具体的な化合物の活性；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般の健康、性別および食事；使用される具体的な医薬品の投与時間、投与経路および排泄速度；治療期間；使用される具体的な化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；医学分野で周知の類似の因子を包含する様々な因子に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで投薬を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増やすことは、十分に当分野の技能の範囲内である。²⁰³⁰

【実施例】

【0257】

(実施例1)

ヒトT-細胞接着アッセイ

ヒトTリンパ様細胞系HuT78(ATCC TIB-161)を使用して、T細胞接着アッセイを行った。ヤギ抗HuIgG(Fc)をPBS中で2μg/mlに希釈し、96ウェルプレートを、50μl/ウェル、37℃で1時間コーティングした。PBSでプレートを洗浄し、PBS中1%のBSAを用いて室温で1時間ブロックした。5ドメインICAM-IgをPBS中で100ng/mlに希釈し、50μl/ウェルをプレートに4℃で一晩加えた。HuT78細胞を100gで遠心分離し、細胞ペレットを5mMのEDTAで5%CO₂インキュベーター中、37℃で約5分間処理した。細胞を0.14MのNaCl、0.02MのHepes、0.2%のグルコースおよび0.1mMのMnCl₂(アッセイ緩衝液)で洗浄し、遠心分離した。細胞をアッセイ緩衝液中に3.0×10⁶cells/mlまで再懸濁させた。阻害剤をアッセイ緩衝液中、2×最終濃度まで希釈し、HuT78細胞と共に室温で30分間プレインキュベーションした。細胞100μl/ウェルおよび阻害剤をプレートに加え、室温で1時間インキュベーションした。PBS100

0 μl / ウエルを加え、プレートを密閉し、100 gで5分間逆に遠心分離した。未接着の細胞をプレートから除き(flicked out)、過剰のPBSをペーパータオルで吸い取った。p-ニトロフェニルn-アセチル-L-D-グルコサミニド60 μl / ウエル(クエン酸緩衝液100 mlに対して0.257 g)をプレートに加え、37 °Cで1.5時間インキュベーションした。酵素反応を、50 mMのグリシン / 5 mMのEDTA 90 μl / ウエルで停止させ、プレートリーダーで405 nMで読み取った。Landegren, U. (1984年). J. Immunol. Methods 57巻、379 ~ 388頁のp-ニトロフェニルn-アセチル-L-D-グルコサミニド法を使用して、5dICAM-IgへのHUT78細胞接着を測定した。結果を図1に示す。

【0258】

10

(実施例2)

前記形式のアッセイを使用してのLFA-1 : ICAM-1受容体結合アッセイ LFA-1 : ICAM-1相互作用の競合阻害を、既知の量の阻害剤を加えることにより定量する。

【0259】

精製された全長組換えヒトLFA-1タンパク質を、0.02 MのHepes、0.15 MのNaClおよび1 mMのMnCl₂中で2.5 μg / mlまで希釈し、96ウェルプレート(50 μl / ウエル)を4 °Cで一晩コーティングする。プレートを洗浄緩衝液(PBS中0.05%のTween)で洗浄し、0.02 MのHepes、0.15 MのNaClおよび1 mMのMnCl₂中の1%BSAで室温で1時間ブロックする。プレートを洗浄する。アッセイ緩衝液中(0.02 MのHepes、0.15 MのNaClおよび1 mMのMnCl₂中の0.5%BSA)で適切に希釈された阻害剤50 μl / ウエルを加えて2×最終濃度までにして、室温で1時間インキュベーションする。アッセイ緩衝液中で50 ng / mlに希釈された精製組換えヒト5ドメインICAM-Ig 50 μl / ウエルを加え、室温で2時間インキュベーションする。プレートを洗浄して、結合ICAM-Igをヤギ抗Hu IgG(Fc)-HRPで、室温で1時間検出する。プレートを洗浄し、TMB基質100 μl / ウエルで室温で10~30分間展開させる。比色展開を、1 MのH₂PO₄ 100 μl / ウエルで停止させ、450 nMでプレートリーダーで読み取る。

20

【0260】

30

(実施例3)

ヒト末梢血単核球(PBMC)からのサイトカインの抗原刺激放出のin vitro阻害

式IのLFA-1アンタゴニストの1形態である、化合物12を、staphylococcal enterotoxin B(SEB)で刺激されたヒト単核細胞(PBMC)における炎症性サイトカインの放出を阻害するその能力に関して評価した。化合物12のストック溶液、レバミピド(粘膜保護剤)およびシクロスボリンA(CsA)を培地中で調製し、培地を加えることにより希釈物を調製して、所望の濃度を達成した。陰性対照をSEB刺激なしに調製した。ビヒクル(0.25%DMSO / 培地)でのSEB刺激を、陽性対照として使用した。

40

【0261】

凍結保存培地中で凍結されたヒトPBMCを解凍し、成長培地中10%のFBSを含有する RPMI 培地で洗浄し、ウェルあたり180 μlの培地を含有する96ウェルプレートに20000細胞 / ウエルで播種した。化合物12、レバミピドまたはCsAの存在下で細胞を37 °Cで1時間インキュベーションし、その後、SEBで刺激した。1 ng / mlでSEBを加え、細胞上澄みを6、16および48時間目に収集した。アッセイ上澄み中のサイトカインレベルを、Luminex多重アッセイを使用して決定した。

【0262】

50

化合物12は、炎症性サイトカイン、特にT-細胞調節サイトカインである、IL-2およびIL-4の放出の阻害を、用量の増加に伴って、強力に阻害することを証明した。

結果を、表1、2および3に示す。加えて、様々なLFA-1アンタゴニストでのIL-2放出のin vitro阻害を、図1に示す。化合物12で50%より多く阻害されるサイトカイン放出のパターンは、CSAとの比較で見られるパターンと同様である。この類似性の例外には、IL-3、IL-6およびIL-12p40が含まれる。

【0263】

【表1】

表1 IL-2、IFN γ 、MIP-1 α およびTNF- α の阻害についてのEC50濃度

	EC50 μM サイトカイン放出			
	IL-2	IFN γ	MIP-1 α	TNF- α
化合物12	0.0018	0.0016	0.020	0.076
レバミピド	>1000	>1000	>1000	>1000
シクロスボ リンA	0.00094	0.00050	0.0011	0.00049

10

【0264】

【表2】

表2 IL-4、IL-10、IP-10、GM-CSFおよびMCP-1の阻害についてのEC50濃度

	EC50 μM サイトカイン放出				
	IL-4	IL-10	IP-10	GM-CSF	MCP-1
化合物12	0.143	0.147	1.158	0.545	0.0050
レバミピド	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
シクロスボ リンA	0.0063	0.0292	0.167	0.0202	0.0926

20

【0265】

【表3】

表3 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-3、IL-5、IL-6、IL-12p40およびIL-13の阻害についてのEC50濃度

	EC50 μM サイトカイン放出						
	IL-1 α	IL-1 β	IL-3	IL-5	IL-6	IL-12p40	IL-13
化合物12	0.24	0.36	52.23	0.11	43.51	>1000	0.36
レバミピド	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
シクロスボ リンA	0.002	0.003	0.002	0.073	0.001	0.002	0.074

30

(実施例4)

LFA-1アンタゴニストの製剤

1種の式Iの化合物(化合物12)を、これらに限定されないが、局所投与、点眼経由の投与、エアゾール投与、経皮パッチ投与、インサート経由の投与または経口投与を含む様々な経路により投与するためのゲル、ローション、軟膏および溶液として投与するための数種の組成物に製剤化した。

40

【0266】

【表4】

表4 化合物12のゲル製剤1および2

製剤1 (% w/w)	製剤2 (% w/w)
1% 化合物12の形態A	1% 化合物12の形態A
15% ジメチルイソソルビド	15% ジメチルイソソルビド
25% トランスクートール	25% トランスクートール
12% ヘキシレングリコール	12% ヘキシレングリコール
5% プロピレングリコール	5% プロピレングリコール
0.15% メチルパラベン	0.15% メチルパラベン
0.05% プロピルパラベン	0.05% プロピルパラベン
0.01% EDTA	0.01% EDTA
0.5% Penmulen TR-1	1% ヒドロキシエチルセルロース
pH6.0で25% トロラミンを適量	pH4.5で25% トロラミンを適量
水を適量で、100まで	水を適量で、100まで

10

20

【0267】

【表5】

表5 化合物12のローション製剤3および4

製剤3 (% w/w)	製剤4 (% w/w)
1% 形態A	1% 形態A
13% ジメチルイソソルビド	13% ジメチルイソソルビド
20% トランスクートール	20% トランスクートール
10% ヘキシレングリコール	10% ヘキシレングリコール
4% プロピレングリコール	4% プロピレングリコール
0.15% メチルパラベン	0.15% メチルパラベン
0.05% プロピルパラベン	0.05% プロピルパラベン
0.01% EDTA	0.01% EDTA
0.5% Carbopol Ultrez 10	0.3% Carbopol Ultrez 10
0.2% Penmulen TR-1	0.2% Penmulen TR-1
3% ミリスチン酸イソプロピル	2% セチルアルコール
5% オレイルアルコール	5.5% 軽鉱油
5% 白色ワセリン	5% オレイン酸
0.02% プチル化ヒドロキシトルエン	0.02% プチル化ヒドロキシトルエン
pH6.0で25% トロラミンを適量	pH6.0で25% トロラミンを適量
水を適量で、100まで	水を適量で、100まで

30

40

【0268】

50

【表6】

表6 化合物12の軟膏製剤5および6

製剤5 (% w/w)	製剤6 (% w/w)
1% 形態A	1% 形態A
15% PEG 400	10% ジメチルイソソルビド
0.02% プチル化ヒドロキシ トルエン	0.02% プチル化ヒドロキシ トルエン
2% Span 80	2% Span 80
10% 白ろう	10% 白ろう
71.98% 白色ワセリン	76.98% 白色ワセリン

10

【0269】

【表7】

表7 化合物12の液剤7、8および9

製剤7 (% w/w)	製剤8 (% w/w)	製剤9 (% w/w)
1% 形態A	1% 形態A	1% 形態A
15% ジメチルイソソルビド	15% ジメチルイソソルビド	99% ジメチルスルホキシド
25% トランスクートール	25% トランスクートール	
12% ヘキシレングリコール	12% ヘキシレングリコール	
5% プロピレングリコール	5% プロピレングリコール	
pH4.5で25% トロラミン を適量	pH6.0で25% トロラミン を適量	
水を適量で、100まで	水を適量で、100まで	

20

30

【0270】

【表8】

表8 化合物12の液剤10、11、12、13および14

W/W%	製剤10	製剤11	製剤12	製剤13	製剤14
形態A	0.1%	0.3%	1%	3%	5%
重炭酸ナトリウム	0.015%	0.046%	0.15%	0.46%	0.77%
			0.1% EDTA		
			0.12% リン酸一ナトリウム		
			0.4% メチルパラベン		
			0.02% プロピルパラベン		
			重量オスモル濃度270、塩酸ナトリウムを適量		
			pH7.0で1%水酸化ナトリウムを適量		
			pH7.0で1%HClを適量		
			水適量		

10

20

30

40

50

【0271】

【表9】

表9 化合物12の液剤15

製剤15
10%W/Wの化合物12水溶液
1mL+0.158mmol重炭酸ナトリウム
9 ml PBS

化合物12を、0.1%、1.0%および5.0% (w/w) の活性薬学的成分 (API) 濃度 (pH 7.0) を含有する無菌の無色透明液体溶液として供給することができる。1% 溶液は 1 mL 当たり 10 mg の活性成分を含有する。化合物12に加えて、薬物製品溶液の他の成分、その機能およびその公定書グレードには、プロピルパラベン (保存剤; 国民医薬品集 (NF))、メチルパラベン (保存剤、NF)、EDTA (抗酸化剤、米国薬局方 (USP))、重炭酸ナトリウム (緩衝剤、USP)、リン酸一ナトリウム (緩衝剤、USP)、リン酸二ナトリウム (緩衝剤、USP) および滅菌水 (希釈剤、USP) が含まれ得る。全ての賦形剤は、公定書グレードを有し得、非ヒト由来または非動物由来であってよい。

【0272】

無菌条件下で、液滴当たり体積約 0.35 μL を送達するドロップチップおよび保護キャップを備えた滅菌 7.0 mL 高密度ポリエチレン (HDPE) ボトルに、製剤化された薬物製品溶液をパッケージングすることができる。ドロップボトルは、40 μL チップを有し得る。保存剤無添加研究薬 (製剤中にメチルまたはプロピルパラベンがない) は、吹込充填密閉プロセスを使用して製造された 0.5 mL 単位用量低密度ポリエチレン (LDPE) コンテナ中で提供し、アルミニウムフォイルパウチで貯蔵することができる。

【0273】

薬物溶液を凍結貯蔵することができる (2~8)。5 および 25 での薬物の安定性は、9カ月以上であり得る。

【0274】

(実施例5)

局所適用後の式Iの化合物のin vitro経皮吸收

Skellyら、Pharmaceutical Research、1987年、4巻(3号)：265～276頁、「FDA and AAPS Report of the Workshop on Principles and Practices of In-Vitro Percutaneous Penetration Studies: Relevance to Bioavailability and Bioequivalence」から適合した手順を使用するin vitro経皮吸収試験法を使用して、in vivoでの局所適用後生物学的利用能を評価した。

【0275】

1人のドナーから切除された皮膚腫ヒト皮膚組織に、30～35 μg 用量に相当する5 mg/cm^2 の単回臨床該当用量で、製剤1～9を適用した。組織範囲の厚さは、0.023から0.039インチ(0.584から0.991mm)であり、厚さの平均値+/-標準偏差は、0.030+/-0.004インチ(0.773+/-0.111mm)であり、変動係数は14.4%である。組織試料を、Bronaugh流動拡散セルに取り付けた。再循環水浴を使用して、セルを32°の一定温度で維持した。セルは、0.64 cm^2 の公称拡散面積を有する。0.1%アジ化ナトリウムおよび4%ウシ血清アルブミンを有するPBS、pH7.4を、取り付けられた組織下でレセプター相として使用した。新鮮なレセプター相を、組織下に公称1.0ml/時間の流速で継続的にポンプ供給し、6時間毎に集めた。レセプター相を分析のために集めた。

10

【0276】

組織試料を製剤1～9に24時間曝露した。この時点で角質層に残っている過剰の製剤を、CuDer m D-Squameストリッピングディスクを用いてテープストリッピングにより除去した。テープストリップは廃棄した。プラントジセクションにより、表皮および真皮を分離した。表皮、真皮およびレセプター相を、化合物12の含量について分析した。結果を表10に表す。

20

【0277】

99%のDMSOを含有した製剤9を除く全ての製剤について、化合物12の組織透過レベル(レセプター相)は、0.54ng/ml(適用用量の0.013%に同等)である定量限界未満であった。対照的に、製剤9は、適用用量の1.4%を示し、これが24時間の曝露期間にわたって皮膚組織の全層を透過した。

30

【0278】

24時間の曝露期間にわたっての化合物12の表皮堆積は非常に高く、適用された用量のうちの高いパーセンテージが、表皮の上層に保持されたことと一致する。表10に報告されたレベルが、僅かな体積試料で得られ、これは、再アッセイすることができなかつたので、表皮中に存在する薬物量の過小評価とみなす。

【0279】

真皮での分析データは、化合物12で確立された直線範囲内に該当し、定量的である。24時間曝露後の化合物12の真皮堆積は、適用用量の0.66%(製剤6、0.258 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)から4.4%(製剤7、34.3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)の範囲であった。真皮中の化合物12の濃度(633.5g/mol)は、これにより、真皮中の製剤1から9に関して6.7 μM (製剤6)またはそれを超える(即ち、製剤7は、54.1 μM の真皮中の濃度をもたらす)と算出される。これらの濃度は、実施例3に示されている通り、化合物12により炎症性サイトカインの放出を阻害する際の最大半量作用のin vitro EC50濃度を十分に上回る。したがって、これらの結果は、サイトカイン放出をin vivo阻害する治療有効レベルをもたらす、1%W/W化合物12を組み込まれた様々な製剤の能力を予測させる。

40

【0280】

【表10】

表10 局所曝露24時間後の化合物12の累積レセプター相レベルおよび組織レベル

製剤#	24時間におけるレセプター相の含量		表皮		真皮			
	μg/cm ²	適用した用量%	μg/cm ²	適用した用量%	μg/cm ²	μg/ml	適用した用量%	
1	平均値	<定量限界	3.93	7.48	1.14	18.8	2.15	
	SD ¹		2.92	5.50	0.91	14.9	1.73	
	%CV ²		74	74	80	80	80	
2	平均値	<定量限界	6.03	11.9	0.750	12.3	1.49	
	SD		2.56	5.1	0.304	5.0	0.63	
	%CV		43	42	40	40	42	
3	平均値	<定量限界	6.03	12.1	1.40	23.0	2.74	
	SD		2.97	6.4	0.27	4.4	0.47	
	%CV		49	53	19	19	17	
4	平均値	<定量限界	7.92	17.0	0.975	16.0	2.10	
	SD		3.41	7.2	0.350	5.8	0.75	
	%CV		43	42	36	36	36	
5	平均値	<定量限界	5.71	14.6	0.670	11.0	1.71	
	SD		1.73	4.2	0.351	5.8	0.87	
	%CV		30	29	52	52	51	
6	平均値	<定量限界	6.47	16.8	0.258	4.25	0.657	
	SD		1.07	2.7	0.158	2.6	0.394	
	%CV		17	16	61	61	60	
7	平均値	<定量限界	7.22	15.0	2.08	34.3	4.35	
	SD		2.15	4.5	0.84	13.7	1.83	
	%CV		30	30	40	40	42	
8	平均値	<定量限界	8.58	18.0	1.48	24.3	3.09	
	SD		3.53	7.7	0.99	16.2	2.07	
	%CV		41	43	67	67	67	
9	平均値	0.660	1.43	5.78	13.2	1.19	19.6	2.63
	SD	0.253	0.49	3.18	8.3	0.49	8.1	1.15
	%CV	38	34	55	63	41	41	44

1. 標準偏差

2. パーセント変動係数

(実施例6)

乾性角結膜炎（KCS）を治療するための化合物12の薬理学的活性

次の基準に適合したイヌをこの研究に参加させた：1歳以上、1分当たり濡れ10mm未満のSchimier涙試験（STT）、両眼関与ならびに少なくとも1つの次の臨床徵

10

20

30

40

50

候：眼瞼痙攣、結膜充血、曝露角膜症（不規則表面）、角膜色素沈着、角膜新生血管形成または粘着性（ropy）粘液膿分泌、先天性KCSがない、外傷性KCSがない、毒性KCSおよび顔面神経麻痺がない。イヌが局所CsAまたはタクロリムスで最近6ヶ月以内に治療されていたら、それらのイヌは参加させなかった。

【0281】

イヌに、化合物12、1%溶液1回35μl滴（製剤15、0.35mg/眼）を罹患している眼の各々に1日3回、一日用量の合間は約4時間（±1時間）で12週間投与した。化合物12を12週で中断した後、CsAを、市販の0.2%軟膏を1日3回投与することによりさらに4週間投与する。

【0282】

初回訪問の間に1度および研究の16週間を通しての5回の訪問の間（2、4、8、12および16週）に、動物を眼検査にかけた。最後のOEは、化合物12の最終用量のはば4週後およびCsA治療の1ヶ月後であった。間接的検眼鏡（ophthalmoscope）を使用して、両眼の付属器および前方部を検査した。眼を、適用可能な場合には散瞳薬で拡張させて、水晶体および網膜を包含する基底部を評価した。各間隔時に細隙灯眼試験と共に、改変McDonald-Shaddockスコアリングシステムを使用する評価を行った。

【0283】

初回訪問の間および2、4、8、12および16週目の5回の各追跡訪問の間に、STTストリップを使用して涙を測定した。STT紙の1つのストリップを、各間隔で各眼に対して使用した。各収集間隔で、STT紙を折り、下盲管に60秒間置いた。紙の折り目より下で濡れた長さをmmで記録した。

【0284】

初回検査および追跡検査のそれぞれで、フルオレセインおよびローズベンガル染色を行った。各OEと共に、Tonon-Pet-Vet（登録商標）を使用して、眼内圧測定（IOP）を行った。デジタル眼画像を、各OEの間に、染色（フルオレセインおよびローズベンガルでの）の前後に取得した。

【0285】

結膜生検を、初回訪問時（処置前）および12週の訪問時に採った。2回目の生検は、初回生検よりも横で（約1mm）で採った。適切に調製した後に、小さな結膜生検を、各眼の腹面の円蓋から採った。

【0286】

7匹のイヌで研究が完了された；2匹のイヌでは、片眼のみが研究された。結果を表11および12に示す。全体では、OD（右眼）STTでの3.3mmの平均改善およびOS（左眼）STTでは4.5mmの平均改善が、化合物12での治療期間の間に観察された。全部で12個の眼での結果は、平均で4mm改善を示す。表13に示されている通り、1～12週にわたる各イヌの各眼でのSTT値の最大変化を使用して、最大-最小分析を行った。この計算により、72mmの眼全体でのSTTの全最大変化が得られ、これを12（分析におけるKCS眼の数）で割ると、6.0mmの平均改善が得られる。粘液膿分泌または結膜紅斑の減少などの他の臨床徴候が、一部のイヌで改善された。化合物12の前後に採った生検の組織病理学的評価により、リンパ球蓄積の低減が明らかになった。図2は、1番のイヌから採った試料でのこの現象を図示している。CsA投与の続く4週間からは、有意な追加的利益は観察されなかった。

【0287】

10

20

30

40

【表11】

表11 Schirmer涙試験結果(OD)

イヌID	週1	週2	週4	週8	週12	週16
1	15	18	12	16	13	12
2	0	2	0	8	8	8
3	6	11	5	7	7	8
4	5	11	10	7	13	8
5	8	11	10	11	9	22**
6	8	10	15	17	16	18
7	6	2	2	1	0	12
平均値*	5.5	7.8	7.0	8.5	8.8	11.7

* ODにKCSが無いので、ODのための平均値または最大-最小分析に、1番のイヌは包含されない。

** 5番のイヌでのデータは、この日には異常であり、平均値または最大-最小分析に包含されない。

【0 2 8 8】

【表12】

表12 Schirmer涙試験結果(OS)

イヌID	週1	週2	週4	週8	週12	週16
1	0	0	0	0	3	3
2	0	0	0	2	7	5
3	9	14	7	17	15	16
4	0	3	5	6	4	7
5	7	8	14	8	8	19
6	9	4	14	8	8	17
7	18	NA	NA	19	18	18
平均値*	4.2	4.8	6.7	6.5	8.7	11.0

* OSにKCSが無いので、OSのための平均値または最大-最小分析に、7番のイヌは包含されない。

【0 2 8 9】

10

20

30

【表13】

表13 化合物12投与の1~12週での最大-最小分析

OD	OS	全OD+全OS:
NA	3	72
8	7	
5	10	総計/適格な眼の数:
8	6	6.0mmの平均改善
3	7	
8	11	
-4	NA	
合計=28	合計=44	

10

20

30

40

50

図3は、2、4、8および12週でのSchirmer試験スコアの平均変化を図示している。前処置にわたってのSchirmer試験スコアの著しい改善が、12週に観察された。

【0290】

図4は、1%化合物12(TID)での2、4、8および12週に10mmを超えるSchirmer試験スコアを伴う眼のパーセンテージを図示している。化合物12イヌKCS研究結果は、ヒトCsAデータを上回った。レスタシス認可のベースは、10mを超えるSchirmer試験スコアの改善であった。レスタシス治療は、10mmを超えるSchirmer試験スコアを伴う眼15%をもたらした。

【0291】

図5は、1%化合物12(tid)または2%CsA(bid)で治療された被験体で2、4、12、16および26週にSchirmer試験スコアで4mmを超える改善を伴う眼のパーセンテージを図示している(歴史的CsAデータを使用;Morganら、J. Am. Vet. Med. Assoc.、1991年、1043~1046頁(1991年))。化合物12の時間経過は、歴史的CsAデータに類似していた。

【0292】

まとめると、イヌKCS研究は、化合物12の投与が2~8週でSchirmer試験スコアの迅速な改善、組織の改善、迅速な抗炎症効果をもたらすことを実証した。

【0293】

(実施例7)

T細胞増殖アッセイ:

このアッセイは、抗原提示細胞と相互作用して、T細胞受容体およびLFA-1の会合により誘発される活性化から生じるリンパ球増殖のin vitroモデルである(Springer、Nature 346巻:425頁(1990年))。

【0294】

マイクロタイプレート(Nunc 96ウェルELISA認定)を無菌PBS中の2μg/mlのヤギ抗ヒトFc(Caltag H 10700)50μlおよび0.07μg/mlのCD3に対するモノクローナル抗体(Immunotech 0178)50μlで4で一晩プレコーティングする。翌日、コーティング溶液を吸引する。次いで、プレートをPBSで2回洗浄し、17ng/mlの5d-ICAM-1-IgG100μlを37で4時間加える。プレートをPBSで2回洗浄し、その後、CD4+T細胞を加える。末梢血からのリンパ球を、健康なドナーからのヘパリン化全血から分離する。別 の方法は、ロイコフェレーシスを介して健康なドナーから全血を得ることである。血液を食塩水で1:1に希釈し、層化し、2500×gで30分間、LSM(100ml当たりFicoll 16.2gおよびナトリウムジズトリゾエート(diztrizoate)9.4g)(Organon Technica、N.J.)で遠心分離する。単球を

骨髓性細胞枯渇試薬法を使用して枯渇させる (Myeloclear, Cedarlane Labs, Hornby, Ontario, Canada)。PBLを90%熱不活性化ウシ胎仔血清および10%DMSOに再懸濁させ、分取し、液体窒素に貯蔵する。解凍後に、10%熱不活性化ウシ胎仔血清 (Intergen, Purchase, N.Y.)、1mMのピルビン酸ナトリウム、3mMのL-グルタミン、1mMの非必須アミノ酸、500μg/mlのペニシリン、50μg/mlのストレプトマイシン、50μg/mlのゲンタマイシン (Gibco) を補充した RPMI 1640 培地 (Gibco, Grand Island, N.Y.) に、細胞を再懸濁させる。

【0295】

CD4+T細胞の精製を、陰性選択方法 (Human CD4 Cell Recovery Column Kit # CL 110-5 Accurate) により得る。マイクロタイタープレートウェル当たり100000の精製CD4+T細胞（純度90%）を5%CO₂中、培地100ml（10%熱不活性化FBS (Intergen)、0.1mMの非必須アミノ酸、1nMのピルビン酸ナトリウム、100単位/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシン、50μg/mlのゲンタマイシン、10mMのHepes および2mMのグルタミンを補充した RPMI 1640 (Gibco)）中、37℃で72時間培養する。阻害剤をプレートに、培養の開始のときに加える。これらの培養物での増殖応答を、滴定チミジン1μCi/ウェルの添加により、細胞を収集する直前6時間の間に測定する。液体シンチレーションカウント (Packard 96ウェルハーベスターおよびカウンター) により、放射性標識の取り込みを測定する。結果を、1分あたりのカウント (cpm) で表す。

【0296】

(実施例8)

in vitro混合リンパ球培養モデル

移植のin vitroモデルである混合リンパ球培養モデル (A.J.Cunningham, 'Understanding Immunology, Transplantation Immunology', 157~159頁(1978年))により、様々なLFA-1アンタゴニストの作用を、ヒト混合リンパ球応答の増殖アームおよびエフェクターアームの両方において検査する。

【0297】

細胞の単離：末梢血からの単核細胞 (PBMC) を、健康なドナーからのヘパリン化全血から分離する。血液を食塩水で1:1に希釈し、層化し、2500×gで30分間、LSM (100ml当たりFicoll 16.2g およびナトリウムジズトリゾエート9.4g) (Organon Technica, N.J.) で遠心分離する。別 の方法は、ロイコフェレーシスを介しての健康なドナーから全血を得ることである。PBMCを上記の通り分離し、90%熱不活性化ウシ胎仔血清および10%DMSOに再懸濁させ、分取し、液体窒素に貯蔵する。解凍後に、10%熱不活性化ウシ胎仔血清 (Intergen, Purchase, N.Y.)、1mMのピルビン酸ナトリウム、3mMのL-グルタミン、1mMの非必須アミノ酸、500μg/mlのペニシリン、50μg/mlのストレプトマイシン、50μg/mlのゲンタマイシン (Gibco) を補充した RPMI 1640 培地 (Gibco, Grand Island, N.Y.) に、細胞を再懸濁させる。

【0298】

混合リンパ球応答 (MLR) : 一方向ヒト混合リンパ球培養物を、96-ウェル平底マイクロタイタープレート中で樹立する。1.5×10⁵レスポンダーパブリック細胞を、同数の照射された同種異系 (3分間で3000ラド、52秒刺激因子PBMSc)と共に完全培地200μl中で同時培養する。LFA-1アンタゴニストを培養の開始のときに加える。培養物を37℃、5%CO₂中で6日間インキュベーションし、次いで、1μCi/ウェルの³H-チミジン (6.7Ci/mmol, NEN, Boston, Mass.) で6時間パルス処理する。培養物をPackard細胞ハーベスター (Packard, Canada) に収集する。[³H]Tdr取り込みを、液体シンチレ

10

20

30

40

50

50

ーションカウンターにより測定する。結果を係数1分あたりのカウント(cpm)として表す。

【0299】

(実施例9)

ジャーカット細胞を使用してのT細胞接着アッセイ

この研究の目的は、*in vitro*曝露後のジャーカット細胞とICAM-1との結合に対する化合物12の抗接着特性を評価することであった。

【0300】

化合物12のストック溶液と陽性対照を、DMSO/水(1:1)中で調製し、アッセイ培地中で希釈し、後続の希釈を、アッセイ培地を加えることにより調製して、所望の濃度を達成した。報告されたLFA-1アンタゴニストを陽性対照として使用した。

10

【0301】

ジャーカット細胞をBCECF-AM(2',7'-ビス-(2-カルボキシエチル)-5-(および-6)-カルボキシフルオレセイン)の8μM溶液で、培地中、室温で15分間標識した。標識された細胞をアッセイ培地70μL中、96ウェルプレートの各ウェルで、1ウェル当たり500000細胞で、化合物12または陽性対照70μLと共に、アッセイ培地中、37℃で30分間インキュベーションした。この蛍光標識されたジャーカット細胞懸濁液100μLアリコットを化合物12または陽性対照の存在下、Fcカメラとして発現された組換えヒトICAM-1でコーティングされた96ウェルプレートのウェル中、37℃で1時間沈降させた。非接着細胞を洗浄および100gでの1分間の遠心分離により除去した。接着蛍光単位として、蛍光プレートリーダー上で接着細胞を決定した。試験物である化合物12は、用量増加に伴うジャーカット細胞結合の阻害を実証した。このアッセイでの化合物12の用量応答曲線およびIC₅₀を、公知の直接競合LFA-1アンタゴニストのものと比較した。これにより、化合物12はLFA-1/ICAM-1結合のアンタゴニストであることが実証される。

20

【0302】

(実施例10)

ネズミ*pseudomonis*角膜炎

角膜は正常では、透明で、白血球不含である。細菌感染は、補体媒介白血球動員および角膜での炎症を誘発する。好中球角膜炎のマウスモデルが開発されており、これは、規定数のトプラマイシン死滅*Pseudomonas*を角膜中の外科切断内に挿入する。好中球流入および角膜の濁りを24時間目にスコアリングする。この系は、血管系への好中球接着および組織への移動の薬力学的モデルを提供する。この系は、Sun Y. およびPearlman E. (2009年) Invest Ophthalmol Vis Sci 50巻：1247～54頁に記載されている。

30

【0303】

(実施例11)

前臨床および臨床安全性ならびに許容性：pkおよび全身および局所分布結果

A. ヒトでの作用

1. フェーズ1 臨床試験 化合物12

40

局所化合物12眼用溶液の用量増加のフェーズ1の1施設無作為化前向き二重盲検プラシーボコントロール研究を、4コホート(0.1%、0.3%、1%および5%の化合物12用量強度)で28人の健康な成人(コホート当たり7人の被験体、5人に化合物12眼用溶液を与え、2人にプラシーボ溶液を与えた)において行った。試験の目的は、安全性および許容性ならびに涙および血漿中での薬物動態を測定することであった。投薬スケジュール(OU：両眼(眼それぞれまたは両方の眼))を、3つの期間に分け、それを、72時間洗浄間隔により分離した：1回/日×1日(一方の眼に薬物；他方の眼にプラシーボ)、2回/日×10日および3回/日×10日、14日観察。眼の細隙灯検査、BCVA(最大矯正視力)、STT(Schirmer涙試験)、TBUT(涙液層破壊時間)、IOP(眼圧)をスクリーニングで、各期間の開始および終了時に評価した。各

50

コホートで、盲検（m a s k e d）安全性データを、安全性委員会が調査し、その後、次のコホートの用量増加を許可した。全部で 2856 用量（102滴／被験体）を 1148 全被験体研究日数（41 研究日数／被験体）にわたって、56 個の眼に投与した。全てのコホートの全ての被験体が研究を完了し、研究薬物用量の逸失はなかった。

【0304】

化合物 12 眼用溶液投与に関連していると考えられる死亡、中止、重大または重症の眼または非眼 A E（有害反応）は、どの用量強度またはどの用量計画でも生じなかった。

【0305】

血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重および E K G 結果は、試験を通して正常範囲内であった。

10

【0306】

全ての血液系の結果および 1 つの血清化学結果以外の全ては、研究期間、用量強度またはスケジュールにわたって測定される観察可能な研究薬物関連の傾向を伴わず、正常範囲内であった。全リンパ球数、C D 3、C D 4 および C D 8 細胞数は、リンパ球または好中球抑制の証拠を伴わず、正常範囲内であった。尿検査結果は、試験を通して、注目すべきものはなかった。

【0307】

血清化学結果は、研究期間、用量強度またはスケジュールにわたって測定される観察可能な研究薬物関連の傾向を伴わず、正常範囲内であった。

【0308】

研究の間、重大または重症の眼または非眼 A E は生じなかった；それぞれ、38 の眼（N = 11 人の被験体）および 21 の非眼（N = 11 人の被験体）A E が存在した。用量群により、または研究期間により分析すると、眼 A E の頻度に傾向はなかった。B C V A、細隙灯生体顕微鏡検査法、S T T、T B U T または I O P 評価に、著しい安全性傾向は特記されず、また、眼感染または局所免疫抑制の証拠もなかった。局所眼刺激または感染の証拠はなかった。

20

【0309】

用量群により、または研究期間により分析すると、非眼 A E の頻度に傾向はなかった。生命徵候、E K G、研究室研究（化学、肝機能、血液パネル）について、著しい安全性傾向は特記されなかつた；C D 3、C D 4 または C D 8 T 細胞抑制、骨髄抑制または感染症増加の臨床証拠の証拠はなかつた。

30

【0310】

2. 涙および血漿での薬物動態

血漿および涙試料を、ベースラインで、かつ化合物 12 眼用溶液の薬物動態（P K）を特徴付けるために、眼投与後に、各投薬期間のスケジュールされた間隔の間で得た。

【0311】

a. 血漿 P K 分析

血漿の化合物 12 を分析するための試料を、投薬前、投薬の 5 および 30 分後ならびに 1、5、14、18 および 27 日目の投薬の 1、4、8、24 時間後に得た。また、試料を、1、14 および 27 日目の投薬の 48 時間後に得て、単一血液試料を、研究終了時の追跡訪問時に得た。血漿の化合物 12 の濃度を、0.500 ng / mL の L L O Q（定量下限）を有する確認された L C / M S / M S（液体クロマトグラフィー質量分析法）方法を使用して決定した。

40

【0312】

b. 血漿 P K 結果

0.1% および 0.3% 化合物 12 の用量強度の単回および複数回用量の後の全ての時点で、および 1% 化合物 12 の用量強度を与えられた 5 人中 3 人の被験体で、化合物 12 の血漿濃度は B L O Q（定量限界未満のアッセイ、< 0.500 ng / mL）であった。化合物 12 の測定可能なレベルが、1% 化合物 12 を投与された 1 人の被験体の血漿中で 14 日および 27 日の最初の時点（投与の 5 分後）に見られたが、後の時点では、B L O

50

Qであった。測定可能なレベルが、5%用量強度の投与後に試験を通してより頻繁に観察されたが、レベルはかなり低く(<3ng/mL)、通常、投与の1時間後には検出できなかった(図6)。2nMのIC₅₀値が観察されているin vitro細胞アッセイ(細胞結合およびSEB IL-2放出)でのLFA-1レベルは、約0.1nMである。血中LFA-1レベルは、約10nMである。ヒト全血でのSEB刺激IL-2放出の化合物12阻害に関するIC₅₀は、69nMである。白血球機能を阻害するためには、LFA-1レベルよりも高い化合物12レベルが必要である。したがって、全身白血球の著しい阻害は、化合物12眼用滴剤では予測されない。

【0313】

化合物12眼用溶液の投与後に、どの用量強度でも、どの研究期間でも、化合物12の血漿半減期または曝露パラメーターを正確に評価することはできなかった。それというのも、化合物12の血漿濃度は、投薬の1から4時間以内に、検出できなくなるか、または迅速にBLLOQまで低減されたためである。10

【0314】

c. 涙PK分析

化合物12の涙試料を両眼で、投薬前に、投薬の30分後に、フェーズ1研究の1、5、14、18および27日目の投薬の1、4、8および24時間後に、紙製Schirme涙ストリップを使用して集めた。投薬の48時間後の試料を、1、14および27日後に得た。涙化合物12濃度を、0.500ng/mLのLLLOQを有する確認されたLC/MS/MS方法を使用して決定した。20

【0315】

d. 涙PK結果

涙AUC(濃度時間曲線下の面積)値およびC_{max}(最大観察血漿濃度)値の用量関連増加が、投薬1日目に観察され、全般的に、試験を通しての評価時点で維持された。BID(1日2回)およびTID(1日3回)投薬は、単回投与に比べてより高いC_{max}値およびAUC値をもたらしたが、BIDおよびTID投与スケジュールの間では、曝露において有意差はなかった。予期された治療用量範囲での化合物12曝露の明確な証拠があり、複数回眼用量投与での蓄積の明らかな証拠はなかった。20

【0316】

図7は、1%化合物12涙C_{max}レベルを図示している。図8は、用量が、化合物12C_{max}涙レベルと比例していたことを図示している。図9は、用量が涙中の化合物12QD AUCおよびC_{max}に比例していたことを図示している。30

【0317】

総じて、5%TIDまでの用量強度で健康な成人被験体に局所点眼により投与された化合物12眼用溶液は、安全であり、よく許容され、アレルギー性結膜炎またはドライアイに対して二次的な眼炎症を有する被験体でさらに調査するのに適しているようである。

【0318】

B. 非臨床研究化合物12 INDを可能にする非臨床プログラム(安全性薬理学および毒物学研究)

1. 前臨床毒物学製剤

【0319】

40

20

30

40

【表14】

表14

リン酸緩衝生理食塩水	
pH 7	
290 mOsM/l	
化合物12ナトリウム塩 4用量レベル(0.1%から3%)	
EDTA	10
パラベン保存剤	
0.02% メチルパラベン	
0.04% プロピルパラベン	
マルチドーズドロップボトル	

2. 安全性薬理学

h E R G チャネル電流 (I_{K_r} のサロゲート、迅速に活性化、遅延整流心臓カリウム電流)に対する化合物12の作用を評価するための *in vitro* 研究を、安定に形質移入された腎臓 H E K 2 9 3 細胞で行った。化合物12の単回用量は、20 μM 、100 μM 、200 μM および 600 μM であった。電流に対する化合物12作用は、弱く (478 μM の $I_{C_{50}}$)、これは、局所眼投与の後に観察される低い全身曝露により、 I_{K_r} チャネル阻害の最小の危険性を示している。
20

【0320】

I V ボーラス注射を介して投与された場合の、遠隔測定装置を装着された意識のあるイヌ (ビーグル) での、化合物12の心臓血管作用を評価した。心電図記録または血行力学パラメーターに対する作用は観察されなかった。

【0321】

ボーラス I V 注射を介して単回用量として投与された場合の化合物12の C N S に対する作用を、ラットで評価した。10.0 mg / kg を与えられた動物で、各時点で 2 / 6 の動物で投与後の 1 分から 6 時間に、一過性の瞳孔縮小が観察された。他のパラメーターに対しては、何ら作用が観察されなかった。
30

【0322】

ヘッドアウト体積記録器チャンバーを使用して化合物12の単回 I V ボーラス投与後のラットの呼吸機能 (一回呼吸量、呼吸数および分時拍出量) を評価した。呼吸機能の有害な変化または有害反応はいずれの用量でも観察されなかった。

【0323】

3. 遺伝毒性研究：化合物12は、*in vitro*での Ames 染色体異常アッセイにおいて、または *in vivo*でのラット小核研究において、作用を示さなかった。

【0324】

a. *in vitro* Ames 細菌復帰変異アッセイ

Ames アッセイにおいて、化合物12は、いずれの検定系統でも、ミクロソーム (S 9) 酵素の存在下または不在下で、プレート当たりの復帰変異体の平均数に上昇をもたらさなかった。したがって、化合物12は、変異誘発性ではないと判断された。
40

【0325】

b. C H O 細胞における *in vitro* 染色体異常アッセイ

染色体異常を誘発する化合物12の能力を、培養チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞において、外因代謝活性化を伴って、および伴わずに、同時インキュベーションの 20 時間後に評価した。代謝活性化を伴わない単回毒性用量の場合を除いて (3 時間処理 ; 3500 $\mu g / mL$)、代謝活性化を伴っても、伴わなくても、C H O 細胞における構
50

造染色体異常の誘発に関して、化合物12は陰性であると考えられる。この応答の生物学的関連は、細胞傷害性のため疑わしい。

【0326】

c. in vivoマウス骨髓小核アッセイ

多染性赤血球（PCE）中の小核を検出することにより、有糸分裂装置のin vivo染色体異常誘発活性および/または分離を誘発する化合物12の繰り返しIV投与の能力を、CD-1（登録商標）（ICR）BRマウスで、その骨髓を評価することにより評価した。この研究結果に基づき、化合物12は、マウス骨髓小核アッセイにおいて、陰性であると考えられる。

【0327】

4. 急性毒性研究：ラットでの単回用量IVでは、最大無毒性量（NOAEL）は、10mg/kg IVであった。イヌにおける単回用量IVの增量およびTK（毒物動態）での7日間繰り返し投薬では、NOAELは、10mg/kg IVであった。ウサギでの単回用量眼許容性では、NOAELは、1日当たり3.5mg/眼/3×(10%)であった。

10

【0328】

5. 繰り返し投薬毒性研究：2週間回復を伴うイヌにおける4週IV毒性研究では、NOAELは、10mg/kgであった。4週間回復を伴うラットにおける13週IV毒性研究では、NOAELは、30mg/kgであった。4週間回復を伴うウサギでの13週間眼毒性研究では、NOAELは、1日当たり1.05mg/眼/3×であった(3%)。4週間回復を伴うイヌでの13週間眼毒性研究では、NOAELは、1日当たり1.05mg/眼/3×であった(3%)。

20

【0329】

6. ADMET研究

化合物12の吸収、分布、代謝および排泄（ADME）を、ラット、ウサギおよびイヌにおいて行われた研究で、2つの投与経路；静脈内および局所眼投与、臨床投与経路を利用して特徴付けた。また、in vitro肝細胞研究も行った。

【0330】

化合物12レベルを、血漿、涙および硝子体液試料で、タンデム質量分析法で評価した。一部のin vivo研究では、[¹⁴C]-化合物12を使用して、PKならびに[¹⁴C]-化合物12由来放射能の吸収、分布および排泄の規模を決定した。加えて、[¹⁴C]-化合物12の代謝産物の代謝プロファイルおよび同定を、血漿、尿および糞において決定した。

30

【0331】

単回用量眼およびIV用量投与ADMET研究を、色素沈着（pigmented）（Long-Evans染色）ラットおよびアルビノ（Sprague Dawley株）ラットにおいて、[¹⁴C]-化合物12を使用して行った。定量的全身ラジオグラフィー評価を行った。

【0332】

雄および雌のラットに、1mg/眼または10mg/kg IVの[¹⁴C]-化合物12の単回用量を与えた。眼投与またはIV投与後の主な排泄経路は、糞であり、投薬後0から168時間にわたって投与された放射能の約60%（眼投与）および95%（IV投与）を占めた。尿排泄は、投与された放射能の2%までを占めた。[¹⁴C]-化合物12の最も高い組織レベルは、眼投与またはIV投与で、胃腸管の組織で測定された。眼投与では、[¹⁴C]-化合物12はまた、眼組織および排泄物でも測定され、これは、投与用量が眼から鼻甲介を通じて食道へ入り、胃腸管を介して最終的に排泄されることを示している。これらのデータは、化合物12の眼、鼻または経口投与は、胃腸管を通じての最終的な排泄をもたらすことを示している。眼滴剤として投与された薬物用量の大部分は、眼周囲領域に局所的に分布し、より重要なことに、鼻甲介を通じて胃腸管へ分布した。薬物は、初めに、G1管の上皮に蓄積し、門脈を介して肝臓へ入り、そこで、肝臓から

40

50

除かれ、下部 G I 管へ再送達されることが判明している。全身分布では、薬物はほとんど観察されないか、観察されない。したがって、エアゾールまたは滴剤を介して鼻への、または経口投与での式 I の化合物の投与は、上部 G I の上皮へと同様の特異的直接局所送達および肝臓を通るクリアランスを介しての下部 G I への局所送達をもたらし得る。いずれの場合も、薬物の全身送達はほとんど送達されないか、または送達されない。

【 0 3 3 3 】

[¹⁴C] - 化合物 12 の雄の Sprague Dawley (アルビノ) ラットへの局所眼投与の後に、組織への放射能分布は、初めの時点 (投与後 0 . 5 時間) に限られ、一般に胃腸管、代謝関連組織および眼に随伴した。図 10 は、[¹⁴C] - 化合物 12 (1 mg / 眼) の単回局所眼投与の 0 . 5 時間後の、雄の Sprague Dawley 動物での全身オートラジオグラフを図示している。放射能の最も高い濃度は、この時点で、食道内容物、鼻甲介および小腸内容物で決定され、その濃度はそれぞれ、399000、352000 および 349000 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g であった。しかしながら、これらの組織での測定値は、定量上限を超えており、したがって、いくつか注意しながら解釈すべきであることを特記すべきである。放射能の高いレベルはまた、食道および胃の内容物でも測定された。放射能がこの時点で眼で検出され、その濃度は、18100 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g であった。放射能の低いレベルもまた、肝臓 (272 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g)、腎臓 (151 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) および眼球血管膜 (9330 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) を伴った。
10

【 0 3 3 4 】

眼および眼水晶体での放射能濃度は、投与後 2 時間までにかなり低下し；眼水晶体でのレベルは BLQ であった。放射能濃度はまた、食道および食道内容物中で、投与後 2 時間で約 50 および 100 分の 1 に低下した。図 11 は、[¹⁴C] - 化合物 12 (1 mg / 眼) の単回局所眼投与の 2 時間後の、雄の Sprague Dawley 動物での全身オートラジオグラフを図示している。投与後 8 時間目には、放射能レベルは、全ての組織で低下したが；高い濃度は、大腸内容物 (133000 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) および盲腸内容物 (57600 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) に関するものであり、これは胃腸管を介しての放射能の通過を示している。図 12 は、[¹⁴C] - 化合物 12 (1 mg / 眼) の単回局所眼投与の 8 時間後の、雄の Sprague Dawley 動物での全身オートラジオグラフを図示している。
20

【 0 3 3 5 】

投与後 12 時間までに、放射能濃度は、さらに低下し、最大濃度は、盲腸および大腸の内容物に関するものである。眼球血管膜で決定された濃度は、この時点で、610 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g まで上昇した。図 13 は、[¹⁴C] - 化合物 12 (1 mg / 眼) の単回局所眼投与の 12 時間後の、雄の Sprague Dawley 動物での全身オートラジオグラフを図示している。
30

【 0 3 3 6 】

投与後 24 時間目の放射能濃度は、盲腸内容物 (5870 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) および大腸内容物 (18000 ng 当量の [¹⁴C] - 化合物 12 / g) で最大であり；低いレベルがまた、小腸および胃の内容物に存在した。図 14 は、[¹⁴C] - 化合物 12 (1 mg / 眼) の単回局所眼投与の 24 時間後の、雄の Sprague Dawley 動物での全身オートラジオグラフを図示している。非着色皮膚および肝臓を除く他の組織全てで、放射能を検出することはできなかった。
40

【 0 3 3 7 】

低レベルの [¹⁴C] - 化合物 12 が硝子体液中で、眼投与後の全ての時点で、および I.V 投与後 2 時間まで測定された (ラットでの眼投与に関する図 15 の図および表 15 を参照されたい)。

【 0 3 3 8 】

【表15】

表15 化合物12濃度、ng当量の^{[14]C]-化合物12/g組織}

身体領域	投与の0.5時間後	投与の4.0時間後
房水	1770	116
結膜(眼球)	31500	4480
結膜(眼瞼)	26300	21830
角膜	17150	1346
虹彩-毛様体	17550	500
水晶体	38.8	9.69
視神経	796	0
網膜および脈絡膜(RPEで)	510	46.7
強膜	2750	387
硝子体液	1330	183

10

20

30

色素沈着ラットおよびアルビノラットでの^{[14]C]-化合物12の組織分布は比較可能で、これは、化合物12がメラニンに優先的に結合しなかったことを示していた。雄および雌のラットでの結果に、明らかな差違は見られなかった。さらに、^{[14]C]-化合物12由来放射能の優先分布は、赤血球で見られず、^{[14]C]-化合物12の局所眼投与またはIV用量投与の後168時間まで集められた貯留血漿、尿および糞ホモジネートの試料から、代謝産物は単離されなかった。}}}

【0339】

同じ投与経路を利用する^{[14]C]-化合物12を使用する同様の単回用量研究を、雄および雌のイヌ(3mg/眼または3mg/イヌ)で行うと、ラットと比較可能な排泄、分布および代謝パターンを示した。眼投与の後に、最も高い平均^{[14]C]-化合物12レベルが、前方眼組織で検出された(図16を参照されたい)。より低いレベルが、後方眼組織で検出され、これは、眼への吸収が生じていたことを示していた。貯留血漿、尿および糞ホモジネート試料での代謝プロファイルはラットで見られたものと比較可能であり、投与後168時間まで、代謝産物は検出されなかった。雄および雌のイヌからの結果に差違は観察されなかった。}}

【0340】

結膜/角膜での化合物12レベルは、16時間1マイクロモル/100ナノモルより高い(イヌ/ラット)。

【0341】

a. 単回および繰り返しIV投与後の化合物12薬物動態

ラットおよびイヌでの単回IV投与後の時間経過にわたる化合物12の血漿濃度をそれぞれ図17および18に示す。両方の種で単回IVボーラス投与後に、予測された通りに指指数的に、化合物12の血漿濃度が低下した。

【0342】

0.2から30.0mg/kgの用量範囲でのラットへの化合物12の単回IV投与後に、またはイヌへの30mg/kgまでの単回用量および3または10mg/kgの7日間毎日投与後に標準的な非区画方法(noncompartmental method)を使用して決定された血漿PKパラメーターを、図16に示す(ラット)。両方の種からのPK結果は、非常に高い化合物12のクリアランスを示す(肝臓血流はラットおよびイヌでそれぞれ約3.3L/hr/kgおよび1.9L/hr/kgである; (Davi

40

50

es、1993年、Pharm Res)。ラットPKデータは、単回IV用量後には、高い分布体積および中程度の半減期を示した一方で、イヌへのIV投与後には、低い分布体積およびより短い半減期薬物が観察された。研究1日目に測定された血漿の化合物12の C_{max} 値および AUC_{0-n} 値は、研究7日目に得られた値に近似していたので、化合物12の7日間の毎日投与後に、血漿中に化合物12の明らかな蓄積はなかった。

【0343】

【表16】

表16 化合物12の単回IVボーラス投与後のラットにおける血漿PKパラメーターのまとめ³

用量	CL L/hr/kg	Vss L/kg	T _{1/2} hr	MRT hr	C _{max} ng/mL ¹	AUC _{0-n} hr x ng/mL ²
10.0 mg/kg	10.4	9.56	3.76	0.920	1056	728
30.0 mg/kg ⁴	-	-	-	-	5117.3	2345.5

¹平均濃度対時間プロファイルから推定された最大観察血漿化合物12濃度

²平均濃度対時間プロファイルから推定された投与間隔の間の血漿化合物12AUC_{0-n}

³平均血漿化合物12濃度対時間プロファイルから推定

⁴ラット安全性薬理学研究から

長期繰り返し投与研究で、イヌおよびラットに毎日、3、10または30 mg / kg / 日のIVボーラス用量をそれぞれ4および13週間与えた。7日間イヌ研究で見られた通り、化合物12の血漿濃度は、予期された通り指数的様式で低下し、血漿中の化合物12蓄積はなかった。イヌでの化合物12の血漿クリアランス、分布体積および半減期は、3 mg / kg から 30 mg / kg の用量範囲にわたって用量依存的であった。ラットでは、血漿化合物12曝露データは、10から30 mg / kg の範囲の毎日のIV用量後に、化合物12の非線形傾向を、かつ13週目に予測されなかつた蓄積を示唆した(表17)。

【0344】

【表17】

表17:13週間毎日のIVボーラス投与後のラットにおける化合物12曝露の血漿パラメーター³

	用量=3 mg/kg		用量=10 mg/kg		用量=30 mg/kg	
	C _{max} ng/mL ¹	AUC _{0-n} hr x ng/mL ²	C _{max} ng/mL ¹	AUC _{0-n} hr x ng/mL ²	C _{max} ng/mL ¹	AUC _{0-n} hr x ng/mL ²
1日	305.2	148.3	1045.3	535.6	5117.3	2345.5
13週	377.5	241.4	1691.5	907.1	16932.8	7471.5

¹投与間の合間の最大観察血漿化合物12濃度

²投与間の合間の血漿化合物12AUC_{0-n}

³平均血漿化合物12濃度対時間プロファイルから推定、時点当たりn=6ラット

(雄3匹および雌3匹)

b. 単回および繰り返し眼投与後の化合物12の薬物動態

化合物12眼溶液の0.1、1.0または3.0%用量強度の単回局所点眼(それぞれ

10

20

30

40

50

0.105、0.35および1.05 mg / 眼)の後に、平均涙化合物12濃度は、用量に関連して上昇し、投与の30分以内に最高値を達成し、4時間までにベースラインに戻った。化合物12の涙 C_{max} およびAUC_{0-∞}は通常、用量の上昇に伴って上昇した。図19は、化合物12の用量は、イヌでは涙中のPKに比例する(AUC)ことを示している。例えば、平均の涙 C_{max} 値は、0.105、0.35および1.05 mg / 眼を投与されたウサギの右眼でそれぞれ34014 ng / mL、21460 ng / mLおよび313906 ng / mLであった。平均の涙AUCは、同じ用量群において右眼でそれぞれ、18864 hr × ng / mL、18931 hr × ng / mLおよび182978 hr × ng / mLであった。

【0345】

10

薬物が眼適用位置から血漿循環へと移動したので、化合物12の血漿濃度は、局所眼点眼後に上昇した。化合物12の用量関連量を、イヌおよびウサギの血漿中で、局所眼投与の30分後に検出した。おそらく、IV投与研究で見られた通りの高い化合物12の血漿クリアランスにより、化合物12の血漿濃度は、投与後約0.25時間目に測定された最大値からベースラインレベルまで約4時間で急速に低下した。血漿 C_{max} (平均値±SD)値は、11.7±8.80 ng / mL、13.1±2.12 ng / mLおよび38.9±19.7 ng / mLであり、AUC_{0-∞}(平均値±SD)値は、0.105、0.35および1.05 mg / 眼 / 用量群でそれぞれ、5.19±5.39 hr × ng / mL、7.35±1.52 hr × ng / mLおよび22.9±10.1 hr × ng / mLであった。

20

【0346】

20

ウサギおよびイヌで行われた繰り返し用量研究では、化合物12眼溶液を、単回用量研究と同じ用量で13週間、両眼点眼によりTIDで投与した。イヌでのパイロット研究は、3.5 mg / 眼(10%用量強度)を3日間投与した。涙試料中の化合物12の C_{max} およびAUC_{0-∞}は予想されたように、ウサギおよびイヌにおいて用量を増加させて上昇した。 C_{max} およびAUC_{0-∞}のデータは、化合物12がTID点眼の間、9週まではイヌの涙中に蓄積したが、その後は、継続した蓄積は認められなかつことを示している。同様のパターンがウサギの研究で観察された。ウサギおよびイヌでのTID眼投与の13週後に測定された時間プロファイルにわたる代表的な涙濃度を図20および21にそれぞれ示す(左眼、TID、約4時間間隔)。TK(毒物動態)分析は、1 μM(600 ng / mL)を超える涙レベルでの十分な眼用化合物12曝露を1日を通して示している。図22は、単回用量の局所点眼後のウサギの右眼および左眼での化合物12の平均涙濃度を図示している。

30

【0347】

屠殺(最終および回復相屠殺)のときに得られた試料では、13週ウサギおよびイヌ研究の両方において、硝子体液中に、化合物12は検出されなかった。3.5 mg / 眼(10%)を3日間TID投与されたイヌの硝子体液中では様々なレベルの化合物12が見られ、BLOQから18 ng / mLの範囲であった。

【0348】

40

化合物12の眼投与のうち約6.9から32%が、眼局所点眼位置から全身循環へ吸収されることが非臨床研究で示されたが、この全身利用能推定値は、静脈内用量の100分の1である眼用量を包含する限られた利用可能なデータに基づくものであった。薬物に対する低い全身血漿曝露が、点眼後の動物で観察された。重要なことに、化合物12の血漿クリアランスは、これらの種において高く、これは、吸収された化合物12が全身循環から効率的に除去され、そのことにより、全身曝露の最小化を支援していることを示している。

【0349】

全ての非臨床種からのPKプロファイルが、1日3回まで少なくとも13週間の臨床用量局所点眼計画を支持している。

【0350】

50

c. イヌ - PK での局所投与化合物 12 のパイロット眼許容性試験

イヌ - PK での局所投与化合物 12 のパイロット眼許容性試験を行った。動物に、化合物 12 35 μL を TID (0、4、8 時間) で投与した。1% 溶液を 1 ~ 14 日目に投与した; 3% 溶液を 17 ~ 21 日目に投与し、10% 溶液を 24 ~ 27 日目に投与した。涙 / 眼周囲組織での化合物 12 トラフレベルは、T 細胞結合 / IL-2 放出に関する IC₅₀ の 1000 倍を超えて高い。化合物 12 は安全であり、10% 強度の 3 回投与 / 日まで十分に許容される。点眼後に、化合物 12 濃度での用量依存性上昇が涙 (30 分 ~ 16 時間) および血漿 (30 分) で検出された。化合物 12 の硝子体濃度は、1 / 1000 より低かった。

【0351】

10

C. 皮膚

1. 化合物 12 の前臨床皮膚研究

化合物 12 は、水 / グリコール / トランスクートール (transcutol) 溶液中で 2% (w/w) の溶解性およびエタノール / グリコール / トランスクートール溶液中で 10% (w/w) の溶解性を示す。溶解性研究は、エマルション製剤を示唆している。原型は開発されていて、選択的手術からのミクロトーム処理されたヒト皮膚で 1% (w/w) で試験されている。形態には、ゲル、軟膏またはローションが含まれる。安定性および相容性が、全ての製剤で実証されている。LC/MS/MS 分析で行われた皮膚輸送研究は、表皮および真皮での高い化合物 12 レベルおよびレシーバーでの低いレベルを示している。2 ~ 4% 用量浸透で、[¹⁴C]- 化合物 12 を使用して決定すると、真皮には 10 マイクロモルよりも多い化合物 12 が存在し得る。パイロットラットおよびミニブタ研究により、低い全身曝露が実証され、これは、皮膚の血管新生レベル（即ち、真皮）への薬物浸透を示している。

20

【0352】

2. 非臨床皮膚プログラム

モルモットでの皮膚感作研究 : Buehler 検査

無作為に繁殖させたアルビノモルモットの健康で若い成体（4 から 6 週）（系統 Crl : (Ha)BR）を使用する Buehler 検査を使用して、化合物 12 が過敏症を誘発する可能性を決定する。食餌は、自由な認定モルモット用食餌 (#5026, PMI Nutrition International LLC) からなる。水を自由に摂らせる。室温は、18 から 26 であり、相対湿度は 30 から 70% であり、12 時間明 / 12 時間暗サイクルを使用する。動物を少なくとも 5 日間順応させる。

30

【0353】

実験設計 : 34 匹の順応させた動物を、モルモット 4 匹からなる刺激スクリーニング群、モルモット 10 匹からなる検査群（群 1）、モルモット 5 匹からなる未処置対照群（群 2）、10 匹の陽性対照モルモット（群 3）および 5 匹の陽性未処置モルモット（群 4）に分ける。

【0354】

刺激スクリーニング : 動物 4 匹の背中からの毛を刈り取り、動物 1 匹当たり 4 つの適用部位を選択する。各部位を 0.1%、1% または 10% w/v の化合物 12 0.4 mL および式 I の化合物 0.4 g 用量で処置する。適切な化合物 12 濃度を、誘発曝露（最高でも軽度から中程度の皮膚刺激をもたらす）および攻撃曝露（最高でも非刺激物用量）について選択する。

40

【0355】

決定相 (definitive phase) : 検査前に群 1 の動物から、電気式バリカンを使用して、毛を除去する。閉塞式パッチシステム (Hill Top Chamber (登録商標)、直径 25 mm) に、刺激スクリーニングで決定された通りの式 I の化合物濃度を有するビヒクル溶液 0.4 mL で飽和させる。閉塞式パッチを群 1 のモルモットの側腹部に 6 時間適用する。拘束具を使用して、パッチ全体への圧力を維持する。初回曝露の後に、手順を 6 ~ 8 日目および 13 ~ 15 日目に繰り返す。エタノール中 2.5%

50

w / v の陽性対照物質、HCA（アルファ - ヘキシリシナムアルデヒド）を同様に、群3のモルモットに適用する。未処置の対照動物（群2および4）は、誘発相の間は処置しない。

【0356】

最後の誘発パッチの2週後に、動物を、背側の右前方四分円部分に適用された非刺激濃度の化合物12で飽和させたパッチで攻撃し、背側の左前方四分円部分に沿って、水を攻撃適用する。群2の動物（未処置対照）を、電気式バリカンで剃って、背側右前方四分円部分を化合物12で処置し、背側左前方四分円部分をビヒクリで処置する。HCAをアセトン中5.0%および7.0%w / vで、2つの個別の攻撃部位に、群3の各動物の右側に沿って誘発相と同様に投与する（0.4mLの用量体積）。群4の動物を、陽性対照物質の2つの攻撃適用で、群3と同様に処置する。

10

【0357】

6時間後に、パッチを除去し、その部位を脱毛する（Nair（登録商標）の適用により）。パッチ除去の24および48時間後に、検査部位を視覚的に評価する。紅斑応答を示した動物を、感作されたとみなす（刺激対照動物が応答しない場合）。陽性反応の数および応答の平均強度を算出する。攻撃用量に対する反応が、感作を決定する。同じ物質に対して未処置の対照動物で1未満のグレードが見られた場合に、個々の物質に対する検査動物での1以上のグレードは、感作の証拠を示している。1以上のグレードが未処置対照動物で認められる場合、最も重症の未処置対照反応を超える検査動物の反応を、感作反応とみなす。

20

【0358】

3. 化合物12のパイロットラット皮膚研究

連続して7日間、約6cm²、10mg/cm²でTIDを与えたラットで、原型皮膚製剤（1%ローション、軟膏およびゲル）の安全性および許容性を評価した。1%DMSOを、高い生物学的利用能対照として与えた。図23は、化合物12が血清中で検出可能であることを図示している。

30

【0359】

4. 化合物12のパイロットミニブタ皮膚研究

化合物12の様々な製剤（1%でのDMSO、ゲル、軟膏、ローション）の許容性および全身曝露を、これらの製剤をミニブタに複数回皮膚用量TIDとして7日間、約50cm²、10mg/cm²で与えることにより、評価した。ブタ1匹/用量製剤を使用した。インライフケン分析を完了した。いずれの製剤でも毒性は報告されなかった。血漿PKにより、低いレベルの化合物12が全ての群で判明したが、0.5ng/mlのLOQ未満であった。

30

【0360】

ラットおよびミニブタパイロット研究により、PKは、ゲルおよび軟膏で匹敵し、化合物12は、ゲルまたは軟膏製剤としてヒトでの評価に安全であることが示されている。

【0361】

原型1%局所皮膚製剤が開発されている（ローション、ゲルおよび軟膏）。ヒト皮膚フランク細胞での表皮および真皮への化合物12の良好な送達が存在する。ローション、ゲルおよび軟膏のパイロット毒性学研究は、PKが良好な生物学的利用能を示すことを明らかにしている。

40

【0362】

（実施例12）

フェーズ2試験のアレルギー性結膜炎

ネコの毛、ネコのふけ、イヌのふけ、イネ科の草、ブタクサ、樹木、チリダニおよび/またはゴキブリに対する眼アレルギーおよび陽性皮膚検査反応の陽性履歴を過去24ヶ月以内に有する被験体（陽性皮膚検査により証明される）を、眼のかゆみおよび結膜の充血を誘発するために結膜に投与されたアレルゲンで攻撃する。被験体を、化合物12眼用滴剤の保存剤添加および保存剤無添加製剤の両方で処置する。保存剤無添加薬物は、無菌単

50

位用量として、P B S 中で製剤化された化合物 1 2 を含有する 1 回使用ブロー成形充填シールコンテナ中で供給する。保存剤添加薬物は、保存剤を含有する P B S 中で製剤化された化合物 1 2 を含有する無菌複数回使用用コンテナとして供給する。検査被験体の各群を、Q D、B I D または T I D で、保存剤添加または保存剤無添加製剤中の化合物 1 2 の様々な用量強度で、またはプラシーアボで処置する。各被験体が薬物を单一液滴としてそれぞれの眼に指示された通りに 1 日 1 回、2 回または 3 回自己投与する。投与される用量強度は、プラシーアボ (P B S ビヒクル)、化合物 1 2 の 0 . 1 %、0 . 3 %、1 % および 5 % 溶液を包含する。

【 0 3 6 3 】

登録時に、結膜誘発検査（「結膜アレルゲン攻撃検査」とも称される）を使用して、被験体を、アレルゲンに対する感受性に関して評価する。少なくとも 2 . 0 (0 . 5 ポイント増分で 0 ~ 4 ポイントのスケール) のかゆみおよび充血で応答した患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。アレルゲンに対する患者の応答（かゆみおよび充血）を、参加の 6、7 日後および / または 13、14 日後に、追跡訪問の際に後続の攻撃で評価する。これらの訪問での攻撃は、最後の化合物 1 2 投与後の様々な時間（約 15 分、8 時間または 24 時間）に行う。逆に、患者をアレルゲンで攻撃し、次いで、化合物 1 2 で、攻撃後の様々な時間（5 分、10 分、20 分、40 分または 1 時間）で処置する。患者の検診には、安全性の評価、視力、細隙間灯検査、拡張眼底検査が含まれる。化合物 1 2 およびビヒクルを比較して眼のかゆみおよび充血において少なくとも 1 . 0 ポイント (0 . 5 ポイント増分で 0 ~ 4 ポイントのスケール) の平均の差を、それがアレルゲン攻撃後の最初の 10 分間に評価された場合に、臨床的に意味があるとみなす。

10

20

30

40

50

【 0 3 6 4 】

効力の客観的尺度（医師の報告）には、1) 結膜充血、2) 上強膜充血、3) 毛様体充血および 4) 結膜浮腫が含まれる。

【 0 3 6 5 】

効力の主観的尺度（患者の報告）には、1) 眼のかゆみ、2) 眼瞼炎、3) 鼻汁、4) 鼻うっ血および 5) 鼻のかゆみが含まれる。

【 0 3 6 6 】

季節性アレルギーでは、被験体を、Q D、B I D または T I D 用量で、一般的なイネ科植物および樹木花粉のピークのアレルギーの季節の間に連続 8 週間まで毎日処置する（「環境研究」とも称される）。同様の客観的および主観的効力尺度を評価する。

【 0 3 6 7 】

環境または結膜誘発研究では、少なくとも 6 カ月の安全性試験を、正常な成人および小児患者で行う。

【 0 3 6 8 】

この試験結果は、アレルギー性結膜炎（季節性および通年性の両方）；アレルギー性結膜炎のステロイド節約治療 - ステロイドなしの安全性事象（緑内障、白内障）に由来する徴候および症状の治療または予防に対する規制上の要求を支持する。化合物 1 2 を、マスト細胞安定剤および抗ヒスタミン剤と共に使用して、効力；眼と鼻の徴候ならびにアレルギー症状の両方の治療を増大または延長させることができる。

【 0 3 6 9 】

（実施例 1 3 ）

フェーズ 2 ドライアイに対する試験

中程度から重症のドライアイを有する被験体を、化合物 1 2 眼滴剤の保存剤添加および保存剤無添加製剤の両方で 12 週間（効力試験）および 1 年まで（安全性試験）治療する。保存剤無添加薬物を、無菌単位用量として、P B S 中で製剤化された化合物 1 2 を含有する 1 回使用用ブロー成形充填シールコンテナ中で供給する。保存剤添加薬物は、保存剤を含有する P B S 中で製剤化された化合物 1 2 を含有する無菌複数回使用用コンテナとして供給する。検査被験体の各群を、Q D または B I D で、保存剤添加または保存剤無添加

製剤中の化合物12の様々な用量強度で、またはプラシーボで処置する。各被験体が薬物を単一液滴としてそれぞれの眼に1日1回または2回自己投与する。投与される用量強度は、プラシーボ(PBSビヒクル)、化合物12の0.1%、0.3%、1%および5%溶液を包含する。

【0370】

登録時に、被験体を、ドライアイの徴候および症状に関して評価する。患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。患者のドライアイの徴候および症状を、2週目、4週目、6週目、8週目および/または12週目の終了のときの追跡訪問で評価する。患者の検診には、安全性の評価、視力、細隙間灯検査、拡張眼底検査が包含される。エンドポイントを、通常のオフィス条件(「環境」条件とも称される)の診療室で測定し、制御環境(即ち、制御された湿度、温度、空気流および看視作業(visual tasking);「制御周囲環境」とも称される)への長期曝露の間および/またはその直後に測定する。

10

【0371】

効力の客観的臨床尺度には、1)フルオレセインでの角膜染色、2)Lissamine greenでの結膜染色、3)フルオレセインでの涙膜崩壊時間、4)麻酔を用いて、および用いないSchirmer涙検査、5)結膜圧痕細胞学(ICAM-1)、6)涙容量オスモル濃度、7)瞬き速度、8)眼の充血、9)Cochet Bonnet角膜感度、10)涙蛍光測光法および11)眼保護指数が包含される。

20

【0372】

効力の主観的臨床尺度には、1)眼表面疾患指数、2)患者の全体的自己評価(自己評価した眼の不快感)、3)視覚的アナログ尺度および4)滴剤の快適性(許容性評価)が包含される。

【0373】

この試験結果は、潤滑点眼液を同時に使用して、または同時に使用せずに、乾性角結膜炎(ドライアイ)の徴候および症状を治療または予防するための規制上の要求を支持する。

【0374】

(実施例14)

糖尿病性網膜症(DR)および糖尿病性黄斑浮腫(DME)

30

DRおよびDMEは、白血球媒介疾患である。白血球の毛細血管上皮細胞への接着は、虚血再灌流機構において重要であるようである。

【0375】

ヒト研究

I型またはII型糖尿病の被験体を化合物12で、3年間まで、化合物12眼用滴剤の保存剤添加および保存剤無添加製剤で治療する。保存剤無添加薬物は、無菌単位用量として、PBS中に製剤化された化合物12を含有する1回使用用ブロー成形充填シールコンテナ中で供給する。保存剤添加薬物は、保存剤を含有するPBS中に製剤化された化合物12を含有する無菌複数回使用用コンテナとして供給する。検査被験体の各群を、QD、BIDまたはTIDで、保存剤添加または保存剤無添加製剤中の化合物12眼用滴剤の様々な用量強度で、またはプラシーボで処置する。各被験体が薬物を単一液滴としてそれぞれの眼に1日1回、2回または3回自己投与する。投与される用量強度は、プラシーボ(PBSビヒクル)、化合物12の0.1%、0.3%、1%および5%溶液を包含する。患者の服薬遵守を高めるために、研究期間にわたって網膜に薬物を送達する緩速放出製剤として、化合物12を投与することができる。

40

【0376】

登録時に、患者は、I型またはII型糖尿病および非増殖性糖尿病網膜症の診断を有するべきである。また、患者は、随伴糖尿病性黄斑浮腫を有してもよい。患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。患者を、研究期間中2ヶ月毎に評価する。患者の検診にはそれぞれ、安全性の評価、視力、細隙間灯検査、拡張眼底

50

検査が含まれる。

【0377】

効力の客観的尺度には、1) 4つの計器で糖尿病性網膜症の初期治療(ETDRS)法を使用する最高矯正視力、2) 光コヒーレンス断層撮影法(OCT)により測定される網膜厚さの低減および3) 糖尿病性網膜症の進行が含まれる。

【0378】

効力の主観的臨床尺度には、1) NEI-VFQ 25および他の確認された患者報告結果装置(patient-reported outcome instrument)の改善が含まれる。

【0379】

試験結果は、4、8週、1、2および3年での糖尿病性網膜症の進行の予防；視力の維持または改善；黄斑浮腫の予防、治療および/または低減に対する規制上の要求を支持し；ならびに焦点およびグリッドレーザー、硝子体内ステロイド、光力学的療法および/または抗VEGF療法と組み合わせて使用され得る。

10

【0380】

糖尿病性黄斑浮腫(DME)のラットSTZモデルのパイロット研究

抗ICAM抗体は、DMEのラットSTZモデルにおいて効力を示している。ラットにおける化合物12放射性同位元素標識分布研究は、網膜への送達を実証する。STZ(ストレプトゾシン)を使用して、I型糖尿病のための動物モデルを生じさせる。化合物12を用いる確定STZラット研究は、動物18匹を伴う5つの群を包含する。群1は、処置を受けない正常なSDラットである。群2は、ビヒクル滴剤をBID/2カ月で受けるSTZラットである。群3は、1%化合物12滴剤をBID/2カ月で受けるSTZラットである。群4は、5%化合物12滴剤をBID/2カ月で受けるSTZラットである。群5は、セレコキシブ陽性対照を受けるSTZラットである。研究のエンドポイントには：網膜FITC-デキストラン漏出、硝子体・血漿タンパク質比、ミエロペルオキシダーゼアッセイおよび網膜白血球うっ滞(leukostasis)が含まれる。

20

【0381】

白血球うっ滞は、米国特許出願公開第20080019977号に記載されている通り、アクリジンオレンジ白血球フルオログラフィ(AOLF)および蛍光眼底血管造影法を使用して調査される。網膜での白血球動態は、AOLFで調査される(Miyamoto, K.ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、39巻：2190～2194頁(1998年)；Nishiwaki, H.ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、37巻：1341～1347頁(1996年)；Miyamoto, K.ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、37巻：2708～2715頁(1996年))。アクリジンオレンジの静脈内注射は、白血球および内皮細胞で、分子と二本鎖核酸との非共有結合を介して蛍光を発生させる。走査レーザー検眼鏡を利用すると、血管内の網膜白血球をin vivoで可視化することができる。アクリジンオレンジ注射の20分後に、毛細管床中の静止白血球を観察することができる。静止白血球を観察および記録した直後に、蛍光眼底血管造影法を行って、静止白血球と網膜血管系との関係を調べる。

30

【0382】

AOLFおよび蛍光眼底血管造影法を行う24時間前に、アクリジンオレンジまたはフルオレセインナトリウム色素を投与するため、全てのラットに、ヘパリンロックカテーテルを外科的に右頸静脈に移植した。カテーテルを皮下で、首の後ろに対し外在化する。この手順のために、塩酸キシラジン(4mg/kg)および塩酸ケタミン(25mg/kg)でラットに麻酔をかける。AOLFの直前に、各ラットに再び麻酔をかけ、左眼の瞳孔を1%トロピカミドで拡張させて、白血球動態を観察する。左眼の眼底周囲の焦点画像を、走査レーザー検眼鏡(SLO)で得る。アクリジンオレンジを無菌食塩水(1.0mg/ml)に溶かし、3mg/kgを、頸静脈カテーテルを介して1ml/分の速度で注入する。照明源としてのアルゴンブルーレーザーおよび1分間で40°のフィールド設定の

40

50

標準蛍光眼底血管造影法用フィルターを使用する S L O で、眼底を観察する。20分後に、眼底を再び観察して、網膜中の白血球うっ滞を評価する。網膜白血球うっ滞を評価した直後に、1%フルオレセインナトリウム色素 $20\mu l$ を頸静脈カテーテルに注入する。画像を、ビデオテープに30フレーム/秒の速度で記録する。ビデオ画像をリアルタイム(30フレーム/秒)で 640×480 ピクセルに256ステップの強度解像度でデジタル化するビデオデジタイザを備えたコンピューターを用いて、ビデオ記録を分析する。網膜白血球うっ滞を評価するために、10個の円板直径を直径で測定する視神経円板周囲の観察面積を、隣接する主な網膜血管に囲まれた多角形を描くことにより決定する。その面積をピクセルで測定し、蛍光ドットとして認識される捕捉白血球の数を観察領域の面積で割ることにより、捕捉されている白血球の密度を算出する。白血球密度を通常は、8つの乳頭周囲観察面積で算出し、平均密度を8つの密度値を平均することにより得る。

10

【0383】

化合物12は、S T Z 処置ラットにおいて、白血球うっ滞および血液-網膜バリア漏出を低減すると予測される。

【0384】

(実施例15)

加齢性黄斑変性(A M D)

湿性または乾性A M Dの被験体を化合物12で、化合物12眼滴剤の保存剤添加および保存剤無添加製剤を用いて3年間まで治療する。保存剤無添加薬物は、無菌単位用量としてP B S 中で製剤化された化合物12を含有する1回使用用ブロー成形充填シールコンテナ中で供給する。保存剤添加薬物は、保存剤を含有するP B S 中で製剤化された化合物12を含有する無菌複数回使用用コンテナとして供給する。検査被験体の各群を、Q D、B I DまたはT I Dで、保存剤添加または保存剤無添加製剤中の化合物12眼用滴剤の様々な用量強度で、またはプラシーボで処置する。各被験体が薬物を单一液滴としてそれぞれの眼に1日1回、2回または3回自己投与する。投与される用量強度は、プラシーボ(P B S ビヒクル)、化合物12の0.1%、0.3%、1%および5%溶液を包含する。患者の服薬遵守を高めるために、研究期間にわたって網膜に薬物を送達する緩速放出製剤として、化合物12を投与することができる。

20

【0385】

登録時に、患者は、湿性または乾性A M Dの診断を有するべきである。また、患者は、随伴糖尿病性黄斑浮腫を有してもよい。患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。患者を、研究期間中2カ月毎に評価する。患者の検診にはそれぞれ、安全性の評価、視力、細隙間灯検査、拡張眼底検査が含まれる。

30

【0386】

客観的尺度には、最高矯正視力、地図状萎縮の進行の予防；および新生血管形成への変換の予防(湿性A M D)が含まれる。

【0387】

この試験結果は、乾性A M D関連地図状萎縮の予防に対する規制上の要求を支持し、高いリスクを有する被験体を予測する遺伝的バイオマーカーまたは他のタイプの診断調査と共に使用することができ；抗酸化剤および/または抗新生血管形成剤もしくは抗V E G F 剤と組み合わせて使用することができる。

40

【0388】

(実施例16)

フェーズ2 アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の被験体を化合物12で、12カ月まで治療する。化合物12を含有する局所適用用の適切な皮膚用製剤(クリーム、ローション、ゲルまたは軟膏)として、薬物を供給する。検査被験体の各群を、Q D、B I DまたはT I Dで、製剤中の化合物12眼用滴剤の様々な用量強度で、またはプラシーボで処置する。各被験体が薬物を実施面積部分に丁寧にすり込むことにより自己投与する。投与される用量強度は、プラシーボ(ビヒクル)、化合物12の0.1%、0.3%、1%および2%製剤を包含する。作用を

50

高めるために、処置面積を閉塞式包帯で覆ってもよい。患者の服薬遵守を改善するために、薬物を、緩速放出薬物含浸パッチとして投与することができる。

【0389】

登録時に、患者は、アトピー性皮膚炎の診断を有するべきである。患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。患者を、研究期間中2週間毎に評価する。患者の検診にはそれぞれ、安全性および許容性の評価が含まれる。効力の尺度には、医師の全体的評価、罹患している体表面積の低減または痒み(pruritis)のスコアの低減が含まれる。

【0390】

この試験結果は、アトピー性皮膚炎の治療に対する規制上の要求を支持する。

10

【0391】

(実施例17)

クローン病、潰瘍性大腸炎またはIBD

クローン病、潰瘍性大腸炎またはIBDを有する被験体を、化合物12で12カ月まで治療する。薬物は、化合物12を含有する適切な経口投与用製剤(溶液、ピルまたはカプセル)として供給する。典型的な経口液体剤形は、pH7に調節されたPBS中に溶解した化合物12を包含する。検査被験体の各群を、QD、BIDまたはTIDで、製剤中の様々な用量強度の化合物12で、またはプラシーボで処置する。各被験体が薬物を口に自己投与する。投与される用量強度は、プラシーボ(ビヒクル)、製剤中の化合物12の1投薬当たり1mg、1投薬当たり5mg、1投薬当たり10mgおよび1投薬当たり100mgまでを包含する。

20

【0392】

登録時に、患者は、クローン病、潰瘍性大腸炎またはIBDの診断を有するべきである。患者に薬物を供給し、患者の日誌に各薬物用量の投与を記録することを求める。化合物12での処置を、現行の抗炎症剤(例えば、サリチル酸塩)および免疫抑制剤(メトトレキセート、ステロイド、抗体)と共に使用することができる。

30

【0393】

患者を、研究期間中2週間毎に評価する。患者の検診にはそれぞれ、安全性および許容性の評価が含まれる。効力の測定には、クローン病活性指数(CDAI)、潰瘍性大腸炎に対する疾患活性指数または同様のスケールが含まれる。

【0394】

この試験結果は、クローン病、潰瘍性大腸炎および/またはIBDの治療および緩解の維持に対する規制上の要求を支持する。

【0395】

本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し、記載したが、このような実施形態は、単なる例として提供されていることは当業者には明らかであろう。数多くの変更、変化および置き換えが、本発明から逸脱することなく、当業者には思い浮かぶであろう。本明細書に記載されている発明の実施形態に対する様々な代替を本発明を実施する際に使用することができることは理解されるべきである。下記の特許請求の範囲は、本発明の範囲を画定し、それにより、特許請求の範囲およびその同等物の範囲内の方法および構造がカバーされていることが意図されている。

40

【図 1 A】

FIGURE 1A

No.	構造	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)
15		****	++++	#	#	##	##	##	##
16		****	+++	#	#	##	##	##	##
17		****	#	##	#	##	##	##	##
18		****	+	#	#	##	##	##	##
19		****	+++	#	#	##	##	##	##
20		****	+++	#	#	##	##	##	##
21		****	#	##	#	##	##	##	##

【図 1 B】

FIGURE 1B

No.	構造	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)	No.	構造	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)	
1		**	**	##	##	2		****	++	##	##	##
3		****	+	##	##	4		***	##	##	##	
5		****	+	##	##	6		****	##	##	##	
7		****	##	##	##	8		**	##	##	##	

【図 1 C】

FIGURE 1C

No.	構造	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)
22		****	+++	#	#
23		****	+++	#	#
24		****	+	#	#
25		****	##	#	#
26		****	##	#	#
27		****	##	#	#
28		****	##	#	#
29		*	##	#	#

【図 1 D】

FIGURE 1D

No.	構造	SEB 10% HS EC50 (μM)	HuT8 EC50 (μM)	MDCK AB, B.A. (cm ⁻¹ /pp)	Rat IV (mL/g/kg)
8		**	##	#	#
9		****	++	##	##
10		*	##	##	##
11		**	##	#	#
12		****	++	##	##
13		****	+	##	##
14		****	++	##	##

【図 1 E】

No.	構造	<i>Han</i> '8 EC50 (μM)	<i>SEB</i> 10% HS EC50 (μM)	<i>MDCK</i> <i>B4</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>MDCK</i> <i>AB</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>Rat IV</i> Cl (mL/kg)
44	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++	#		
45	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	++	//	#	
46	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	++	#		
47	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	/	/	#	
48	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	/	/	#	
49	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	//	//	#	

FIGURE 1G

Figure A, B, C, D, E, F, Gの図は、次の通りEC50値を示す。
JELT ₁₀₀ * 3.1 μM B4 F
JELT ₁₀₀ ** 300 nM B4 F
JELT ₁₀₀ *** 100 nM B4 F
JELT ₁₀₀ **** 50 nM B4 F
SEB100nMEC50(M)は次の通りEC50値を示す。
EC50値を示す記号
= 15 μM B4 F
++ 1.5 μM B4 F
++ 500 nM B4 F
++ 150 nM B4 F
MDCK AはEC50値を示す。この値はMDCK B4と比較して約2倍である。
/ 0.2nm/Φ
// 0.2nm/Φ
/// 1nm/Φ
254nm CL値についてのスコアリング範囲
100CL/254nm ± 25
100CL/254nm ± 5

【図 1 F】

No.	構造	<i>Han</i> '8 EC50 (μM)	<i>SEB</i> 10% HS EC50 (μM)	<i>MDCK</i> <i>AB</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>MDCK</i> <i>B4</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>Rat IV</i> Cl (mL/kg)
30	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
31	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
32	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
33	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
34	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
35	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
36	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#

【図 2】

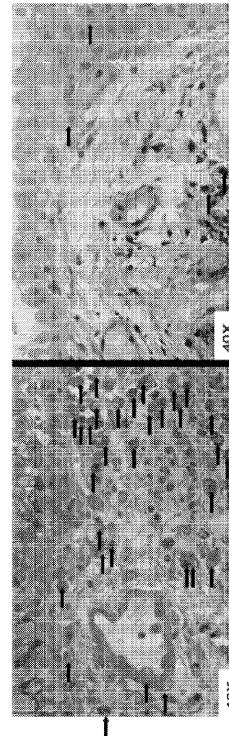
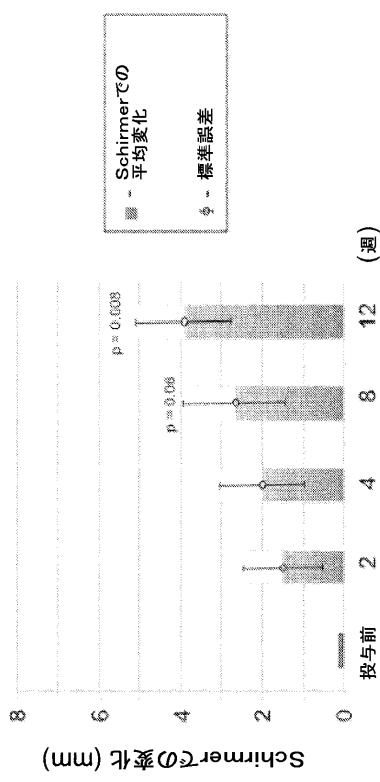


FIG. 2

No.	構造	<i>Han</i> '8 EC50 (μM)	<i>SEB</i> 10% HS EC50 (μM)	<i>MDCK</i> <i>B4</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>MDCK</i> <i>AB</i> (cm ⁻¹ /Φ)	<i>Rat IV</i> Cl (mL/kg)
37	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
38	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
39	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
40	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
41	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#
42	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	*	++			#
43	<chem>*C1=C(O)C2=C(C=C1)N3C(=O)C4=C(Cl)C=C(C=C4)N3C(=O)C5=C(Cl)C=C(C=C5)N6C(=O)C7=C(Cl)C=C(C=C7)N6C(=O)N8C=C(Cl)C=C(Cl)=C8S(=O)(=O)c9ccccc9</chem>	+++	+++			#

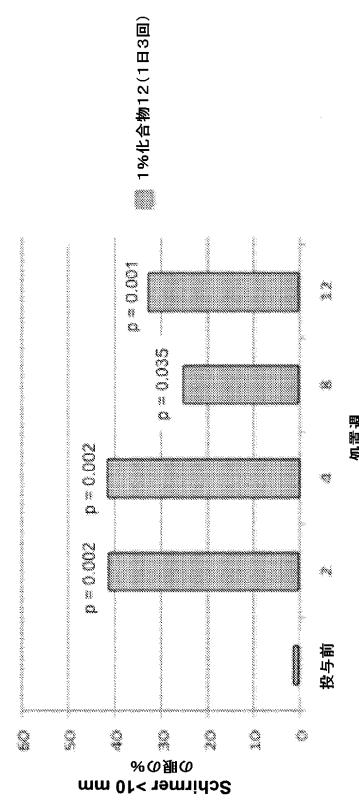
【図3】

FIG.3



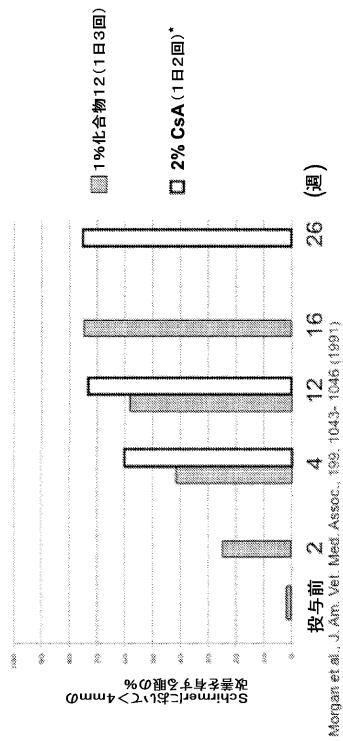
【図4】

FIG.4

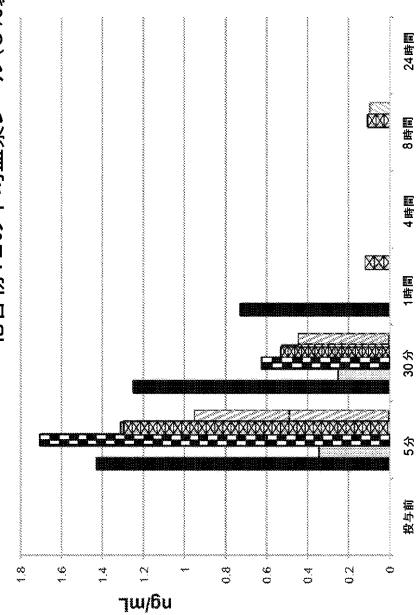


【図5】

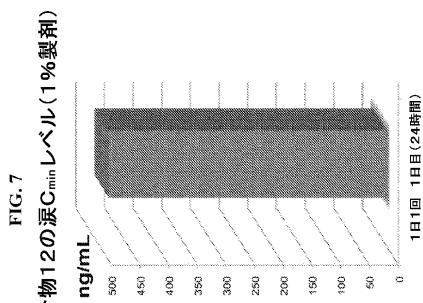
FIG.5



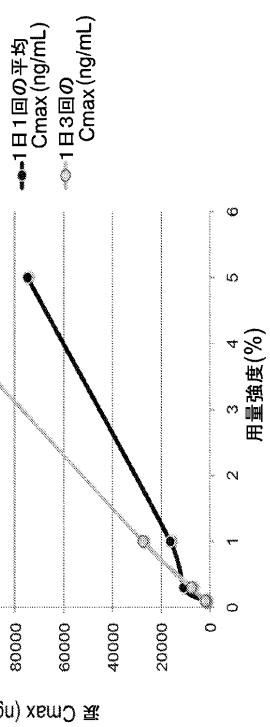
【図6】

FIG.6
化合物12の平均血漿レベル(5%製剤)

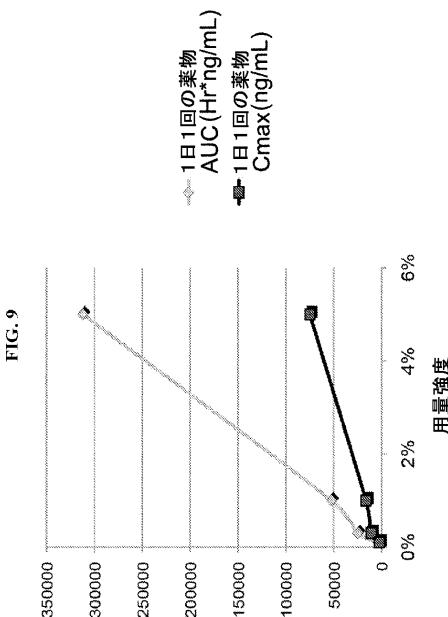
【図7】



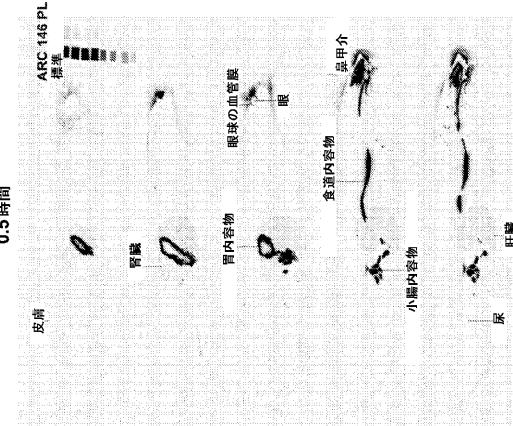
【図8】



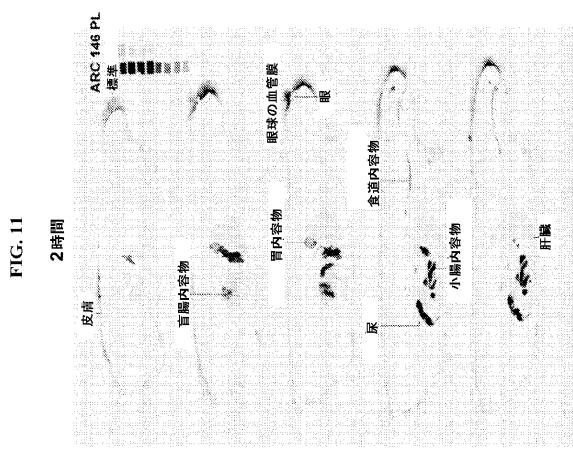
【図9】



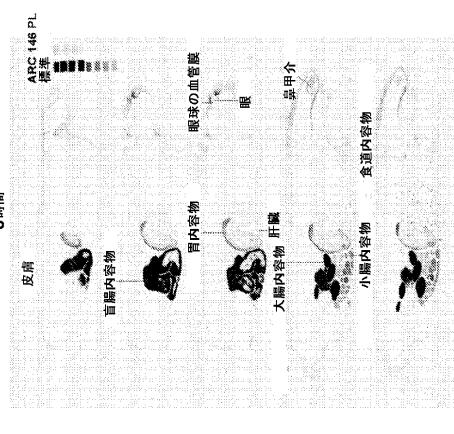
【図10】



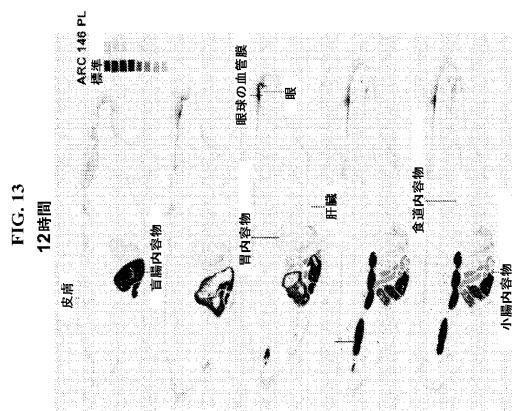
【図 1 1】



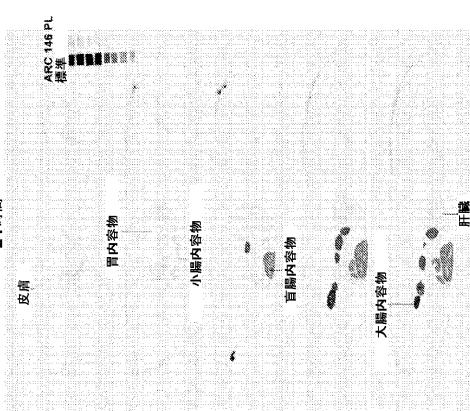
【図 1 2】



【図 1 3】

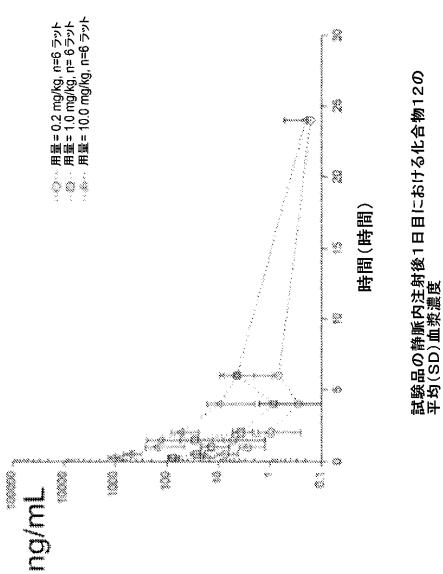


【図 1 4】



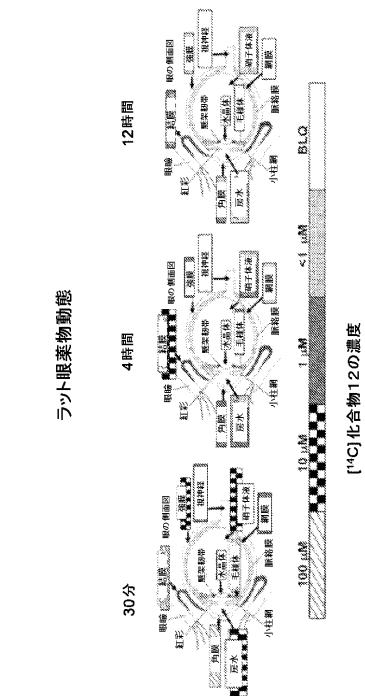
【図 15】

FIG. 15



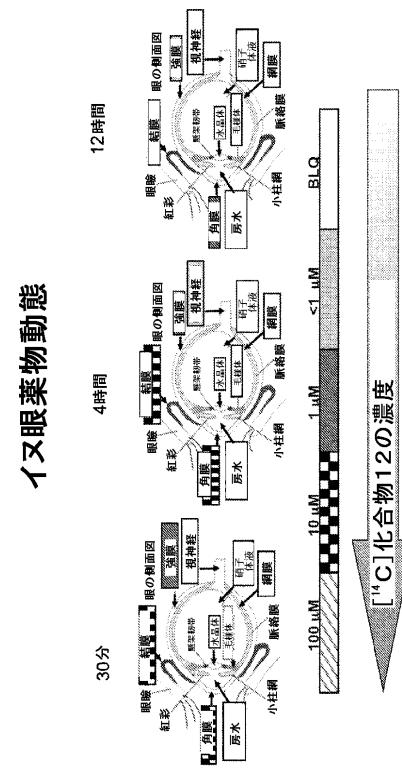
【図 17】

FIG. 17



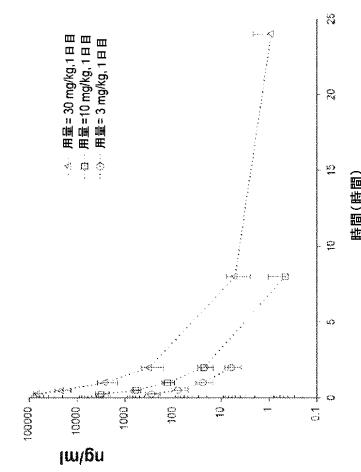
【図 16】

FIG. 16



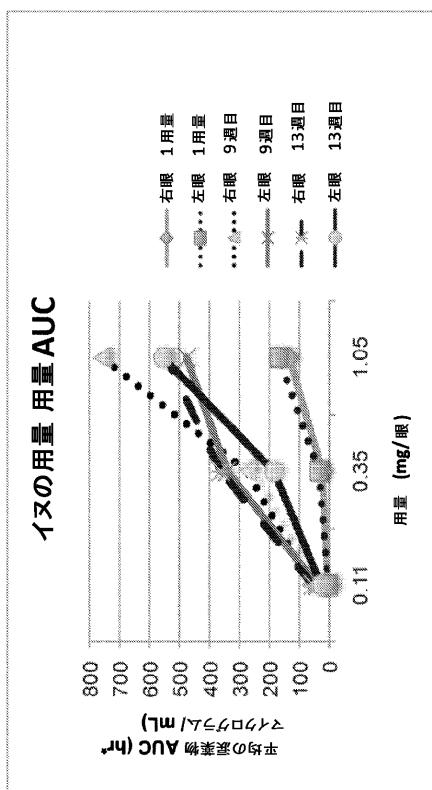
【図 18】

FIG. 18



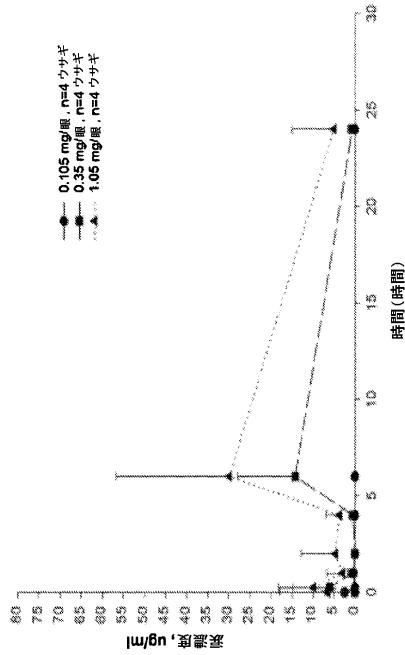
【図 19】

FIG. 19



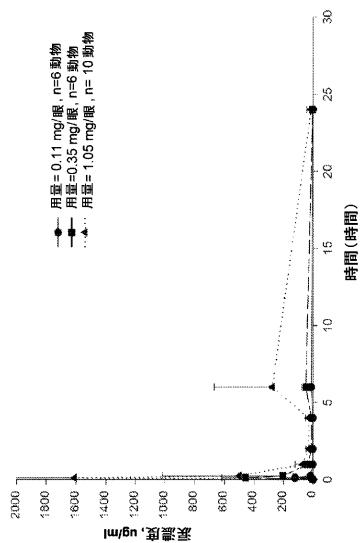
【図 20】

FIG. 20



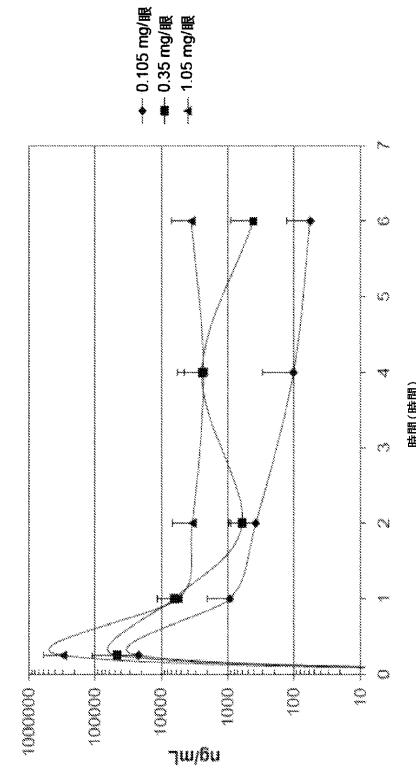
【図 21】

FIG. 21



【図 22】

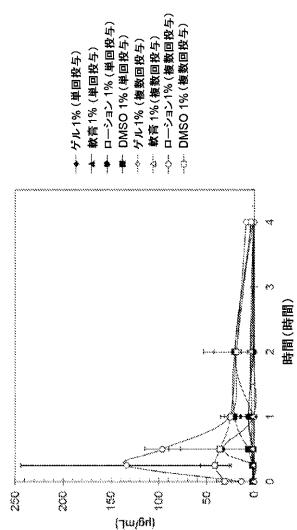
FIG. 22



【図 23】

FIG. 23

化合物12の血漿濃度



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/02389
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 55/02; A61K 31/555 (2009.01) USPC - 514/188 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8): A01N 55/02; A61K 31/555 (2009.01) USPC -- 514/188		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC: 514/183, 185, 186		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> USPTO PubWEST(USPT, PGPB, EPAB, JPAB); DialogPRO(Engineering); Google Scholar <small>Search Terms:</small> LFA-1, Immune/inflammatory, surfactant, water, gel/lotion/cream, sodium/salt, isosorbide, transcutol		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7,314,938 B2 (SHEN, et al.) 01 January 2008 (01.01.2008), entire document, especially, col 62, ln 1-10; col 61, ln 45-47; col 64, ln 48-50; col 13, ln 40; col 13, ln 55-60; col 13, ln 64 to col 14, ln 7; col 8, ln 14-15; col 13, ln 30-35; col 14, ln 7-10; col 14, ln 27-40; col 63, ln 30-40; col 63, ln 45-50; col 10, ln 59-60	1-16, 21-43
Y	US 2007/0142317 A1 (WARREN, et al.) 21 June 2007 (21.06.2007), entire document, especially, para [0065], [0080]	17-20
Y	US 2002/0045582 A1 (MARGOLIN, et al.) 18 April 2002 (18.04.2002), entire document, especially, para [0107], [0116]	17, 19
A	US 2005/0148588 A1 (BURDICK, et al.) 07 July 2005 (07.07.2005), entire document	18, 20
		1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
<small>* Special categories of cited documents:</small> "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		
<small>"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</small> <small>"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</small> <small>"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</small> <small>"&" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2009 (15.07.2009)	Date of mailing of the international search report 31 JUL 2009	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
C 0 7 D 333/40 (2006.01)	C 0 7 D 333/40	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/04	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 217/26 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
	C 0 7 D 401/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S K,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW, BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,K E,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL ,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バーニアー, ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , パシフィカ , スターリング アベニュー 2
1 1

(72)発明者 ガデック, トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 1 , オークランド , チェルシー ドライブ 2 8
3 8

F ターム(参考) 4C023 HA02

4C034 AN03

4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC15 CC22 CC25 CC31 CC42 CC75

CC76 CC92 DD03 DD06 DD14 DD15 DD28 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL01 PP03
PP12
4C084 AA17 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA331 ZA332 ZA362 ZA591 ZA592
ZA661 ZA662 ZA671 ZA672 ZA891 ZA892 ZA921 ZA922 ZA961 ZA962
ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB151 ZB152 ZB212 ZB332 ZB352 ZC372
ZC422
4C086 AA01 AA02 BB02 BC28 BC30 BC37 BC38 BC41 BC46 BC50
BC60 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 MA13 MA16
MA22 MA23 MA28 MA43 MA52 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63
NA14 ZA33 ZA59 ZA66 ZA67 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZC42
4C206 AA01 AA02 JA19 MA01 MA04 MA33 MA36 MA42 MA43 MA48
MA63 MA72 MA77 MA78 MA79 MA80 MA83 NA14 ZA33 ZA59
ZA66 ZA67 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZC42