

(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2009-522296

(P2009-522296A)

(43) 公表日 平成21年6月11日 (2009.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4743 (2006.01)	A 6 1 K 31/4743	4 C 0 8 4
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-548756 (P2008-548756)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月28日 (2006.12.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/049525
 (87) 国際公開番号 W02007/079203
 (87) 国際公開日 平成19年7月12日 (2007.7.12)
 (31) 優先権主張番号 60/754,476
 (32) 優先日 平成17年12月28日 (2005.12.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

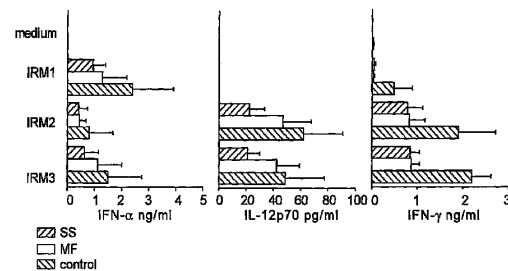
(71) 出願人 599056437
 スリーエム イノベイティブ プロパティ
 ズ カンパニー
 アメリカ合衆国 55133-3427
 ミネソタ州, セント ポール, スリーエム
 センター ポスト オフィス ボックス
 33427

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚のT細胞リンパ腫の治療

(57) 【要約】

本発明は、皮膚のT細胞リンパ腫 (CTCL) を有する患者の治療方法を提供する。一般に、この方法は、少なくとも一つのCTCLの症状又は臨床症状を改善するために有効な量のIRM化合物を患者に投与することを含む。幾つかの実施形態では、この方法は、患者にブライミングのための投与量のタイプIインターフェロンを投与することを含む。別の態様では、本発明は、皮膚のT細胞リンパ腫により作用される細胞を含む細胞集団の細胞媒介性免疫反応を増やす方法を提供する。一般に、この方法は、細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすための有効量のIRM化合物を細胞集団と接触させることを含む。幾つかの実施形態では、この方法はブライミングのための投与量のタイプIインターフェロンと細胞集団とを接触させることを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚の T 細胞リンパ腫に作用される細胞を含む細胞集団の細胞媒介性免疫反応を増やす方法であって、

前記細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすために有効な量の免疫反応調節剤 (immune response modifier:IRM) 化合物に前記細胞集団を接触させることを含み、前記 I R M 化合物は、1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン以外である前記方法。

【請求項 2】

皮膚の T 細胞リンパ腫に作用される細胞を含む細胞集団の細胞媒介性免疫反応を増やす方法であって、

前記細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすために有効な量の I R M 化合物に前記細胞集団を接触させることを含み、前記 I R M 化合物は、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1, 2 - 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 - 融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである前記方法。

【請求項 3】

皮膚の T 細胞リンパ腫を有する患者を治療する方法であって、

前記皮膚の T 細胞リンパ腫の少なくとも一つの症状又は臨床徴候を改善するために有効な量の I R M 化合物を含む医薬品組成物を患者に投与することを含み、前記 I R M 化合物は、1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミン以外である前記方法。

【請求項 4】

皮膚の T 細胞リンパ腫を有する患者を治療する方法であって、

皮膚の T 細胞リンパ腫の少なくとも一つの症状又は臨床徴候を改善するために有効な量の I R M 化合物を含む医薬品組成物を患者に投与することを含み、前記 I R M 化合物は、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1, 2 - 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 - 融合シクロアルキルイミダゾ・ピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである前記方法。

【請求項 5】

前記細胞媒介性細胞の活性化が、 $T_H 1$ サイトカインの生成を含む、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 6】

前記 $T_H 1$ サイトカインが I F N - γ を含む、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記 $T_H 1$ サイトカインが I L - 12 を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 $T_H 1$ サイトカインが I F N - γ を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記細胞集団が C D 4⁺ / C D 45 R O⁺ / C L A⁺ / C C R 4⁺ T リンパ球を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 I R M 化合物が少なくとも一つの T L R 7 及び T L R 8 のアゴニストを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

前記 I R M 化合物が T L R 8 選択化合物を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 I R M 化合物の量が I F N - の生成を誘発するために有効な量である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

前記 I R M 化合物がスルホンアミド置換イミダゾキノリンアミン又はチアゾロキノリンアミンである、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

皮膚の T 細胞リンパ腫の治療用の医薬品の調製における I R M 化合物の使用であって、前記 I R M 化合物が 1 - (2 - メチルプロピル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン - 4 - アミン以外である前記使用。

【請求項 15】

皮膚の T 細胞リンパ腫の治療用の医薬品の調製における I R M 化合物の使用であって、前記 I R M 化合物が、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1, 2 - 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 - 融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである前記使用。

【請求項 16】

前記 I R M 化合物がスルホンアミド置換イミダゾキノリンアミン又はチアゾロキノリンアミンである、請求項 14 又は 15 に記載の使用。

【請求項 17】

前記 I R M 化合物が少なくとも一つの T L R 7 及び T L R 8 のアゴニストである、請求項 14 又は 15 に記載の使用。

【請求項 18】

前記 I R M 化合物が T L R 8 選択化合物である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

皮膚の T 細胞リンパ腫に影響を受ける細胞を含む細胞集団の細胞媒介性免疫反応を増やす方法であって、

プライミングのための投与量の非存在下での、細胞集団の I R M が誘発された I L - 12 生成と比較して、前記細胞集団の I R M が誘発された I L - 12 の生成を増やすのに効果的な量の I F N - 又は I F N - のプライミングのための投与量を前記細胞集団に接触させること；及び

I L - 12 の生成を誘発するために有効な量の I R M 化合物に前記細胞集団を接触させること

を含む前記方法。

【請求項 20】

皮膚の T 細胞リンパ腫患者を治療する方法であって、

プライミングのための投与量の非存在下での患者内の、I R M が誘発された I L - 12 の生成と比較して、該 I R M が誘発された I L - 12 の生成を前記患者内で増やすのに有効な量の I F N - 又は I F N - のプライミングのための投与量を前記患者に投与すること；及び

皮膚の T 細胞リンパ腫の少なくとも一つの症状または臨床徴候を改善するのに有効な量

10

20

30

40

50

のIRM化合物を含む医薬品組成物を投与することを含む前記方法。

【請求項 21】

前記IRM化合物が、1 - (2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン以外である、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記IRM化合物が、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1, 2 - 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 - 融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

10

【請求項 23】

前記細胞媒介性細胞の活性化が T_H1 サイトカインの生成を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 T_H1 サイトカインがIFN- γ を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記 T_H1 サイトカインがIL-12を含む、請求項 23 に記載の方法。

20

【請求項 26】

前記 T_H1 サイトカインがIFN- γ を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

前記IRM化合物が、少なくとも一つのTLR7及びTLR8のアゴニストを含む、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

【請求項 28】

前記IRM化合物が、TLR8選択化合物を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記IRM化合物が、IFN- γ の生成を誘発するために有効な量で提供される、請求項 28 に記載の方法。

30

【請求項 30】

前記細胞集団が、 $CD4^+ / CD45RO^+ / CLA^+ / CCR4^+$ Tリンパ球を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 31】

皮膚のT細胞リンパ腫の治療用の医薬品の製造におけるIRM化合物の使用であって、前記調製は、IFN- γ 又はIFN- γ のプライミングのための投与量と組み合わせて使用される前記使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

40

【0001】

免疫系における特定の重要な態様を刺激し、並びに特定の他の態様を抑制することで作用する新規の薬剤化合物の開発に対して、近年、著しい成果と共に大きな努力がなされてきた（例えば米国特許第6, 039, 969号及び第6, 200, 592号を参照）。これらの化合物は、本明細書において免疫反応調節剤（immune response modifier:IRM）として表されるが、トール様受容体（Toll-like receptors:TLR）として既知の基本的な免疫系メカニズムにおいて特定のサイトカインの生合成、共刺激分子の誘導、及び抗原提示能力の向上を誘導するように働くと思われる。

【0002】

それらは多岐にわたる疾病及び病状の治療に有用であり得る。例えば、特定のIRMが

50

ウイルス性疾病（例えば、ヒトパピローマ・ウイルス、肝炎、ヘルペス）、腫瘍形成（例えば、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、黒色腫）、及び T_H2 -媒介疾病（例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎）、自己免疫疾病（例えば、多発性硬化症）の治療に有用であり得、ワクチン補助剤としても有用である。

【0003】

IRM化合物の多くは、小有機分子イミダゾキノリンアミン誘導体（米国特許第4,689,338号参照）であるが、多くの他の化合物類も既知であり（例えば、米国特許第5,446,153号、同第6,194,425号、及び同第6,110,929号、及び国際特許公開WO2005/079195号を参照）より多くの化合物が尚、発見されている。他のIRMは、例えばオリゴヌクレオチドのように高い分子量を有し、CpGs（米国特許第6,194,388号を参照）を含む。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

IRMにおける優れた治療可能性を考慮すると、既に重要な功績が果たされているにもかかわらず、その使用と治療的利益を拡大する必要性は実質的に継続している。

【課題を解決するための手段】

【0005】

特定の小分子IRMが皮膚のT細胞リンパ腫（CTCL）の治療に使用可能であることが判明している。

20

【0006】

したがって、本発明では皮膚のT細胞リンパ腫に作用される細胞を含む細胞集団の細胞媒介性免疫反応を増やす方法を提供する。幾つかの実施形態では、この方法は、細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすために有効な量の免疫反応調節剤（IRM）化合物に細胞集団を接触させることを含み、前記IRM化合物は、1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン以外である。この方法は、細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすために有効な量のIRM化合物に細胞集団を接触させることを含み、前記IRM化合物は、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1,2-架橋イミダゾキノリンアミン、6,7-融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである。さらに他の実施形態において、この方法は、細胞集団をプライミングのための投与量のIFN- γ 又はIFN- α に接触させ、細胞集団を、該細胞集団の少なくとも一つの細胞媒介性免疫活性を増やすのに有効な量のIRM化合物と接触させることを含む。

30

【0007】

別の態様では、本発明は皮膚のT細胞リンパ腫（cutaneous T cell lymphoma:CTCL）を有する患者を治療する方法も提供する。幾つかの実施形態では、この方法は一般に、前記皮膚のT細胞リンパ腫の少なくとも一つの症状又は臨床徴候を改善するために有効な量のIRM化合物を含む医薬品組成物をCTCL患者に投与することを含み、前記IRM化合物が1-（2-メチルプロピル）-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン以外である。別の実施形態では、この方法は、前記皮膚のT細胞リンパ腫の少なくとも一つの症状又は臨床徴候を改善するために有効な量のIRM化合物を含む医薬品組成物をCTCL患者に投与することを含み、前記IRM化合物が、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1,2-架橋イミダゾキノリンアミン、6,7-融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、

40

50

チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンである。さらに他の実施形態では、この方法は、患者に、プライミングのための投与量の IFN - 又は IFN - を投与し、その後、少なくとも一つの皮膚の T 細胞リンパ腫の症状又は臨床症状を改善するために有効な量の IRM 化合物を患者に投与することを含む。

【 0 0 0 8 】

本発明の様々な他の特徴及び利点が、以下の詳細な説明、実施例、請求の範囲及び添付の図面と共に容易に明らかになるであろう。明細書を通して数箇所において、実施例を列挙することで指針が提供される。それぞれの事例において、列挙される一覧は代表的な群としてのみ与えられるのであって、排他的な一覧として解釈されるべきではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 9 】

本発明は、皮膚の T 細胞リンパ腫 (CTCL) の治療方法を提供する。進行した CTCL を有する患者は、細胞性免疫において重要な役割を果たす細胞である樹状細胞 (dendritic cell:DC) の数が異常に少ないため、細胞媒介性免疫反応を発生させる能力に少なくとも部分的に、重大な障害を有する。障害性の細胞媒介性免疫反応は、患者の免疫系が CTCL 疾病を制御し、それを阻止することを困難にする。本発明は、他の CTCL 疾病を制御し、阻止を補助する更なる応答性免疫細胞集団によって免疫反応を刺激する免疫反応調節剤 (IRM) 化合物を使用する。

【 0 0 1 0 】

本明細書で使用されているように、以下の用語は、指示された意味を有する。

【 0 0 1 1 】

「アゴニスト」は、細胞の活性を誘発するためにレセプタ (例えば TLR) と組み合わせることが可能な化合物を指す。アゴニストは、レセプタに直接結合するリガンドであってもよい。或いは、アゴニストは、例えば、(a) レセプタに直接結合する他の分子を有する合成物を形成すること、又は、(b) 他の化合物がレセプタに直接結合するために、別の化合物の改質をもたらす他のものにより、レセプタと間接的に組み合わせられてもよい。アゴニストは、特定の TLR (例えば TLR 6 アゴニスト) のアゴニスト、又は、TLR の特定の組み合わせ (例えば TLR 7 及び TLR 8 双方のアゴニストである TLR 7 / 8 アゴニスト) を指し得る。

【 0 0 1 2 】

「改善する」は、特定の病状における症状又は臨床的徴候の特性において、程度、重症度、頻度及び / 又は可能性における任意の削減を表す。

【 0 0 1 3 】

「細胞媒介性免疫活性」は、細胞媒介性免疫反応の部分と考えられる生物活性度、例えば、少なくとも一つの T_H 1 サイトカインの産生の増加に関連する。

【 0 0 1 4 】

「免疫細胞」は、免疫系の細胞、すなわち、先天性、後天性、体液性又は細胞媒介性の免疫反応の発生又は維持において直接又は間接的に含まれる細胞に関連する。

【 0 0 1 5 】

「徴候」又は「臨床徴候」は、患者以外の者が見つけることができる特定の条件に関する客観的な理学的所見に関連する。

【 0 0 1 6 】

「症状」は、疾病又は患者の状態のあらゆる自覚的な証拠を指す。

【 0 0 1 7 】

「治療」又はその変形は、病状に関連する症状又は徴候の任意の程度における、削減、進行の制限、改善、又は解消を表す。

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する時、「少なくとも一つ」及び「一つ以上」は同義的に使用される。したがって、例えば、「一つの」IRM化合物を含む医薬品組成物は、少なくとも一つのIRM化合物を含むことを意味すると解釈される。

【0019】

また本明細書において、端点による数値範囲の列举には、その範囲内に包含されるすべての数（例えば1～5には、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5、等）が包含される。

【0020】

皮膚のT細胞リンパ腫（CTCL）は、米国において100,000人につき約0.29ケースの年間発生率を有する比較的珍しい疾病である。それは、東ヨーロッパの通常

10

【0021】

CTCLは、主に肌に作用する白血球の不活性の（軽度の）癌であり、二次的にのみ他の部位に影響を与える。本症は、ヘルパーT（ T_H ）細胞として公知のTリンパ球の制御不能の増殖を含む。ヘルパーT細胞の増殖は、これらの異常な細胞の肌の表皮層への浸透又は浸潤をもたらす。最も大きな浸潤の部位が必ずしも損傷の部位に対応しないが、肌は、かゆみ、僅かな鱗屑性病変に反応する。損傷は、多くの場合、胴に位置するが、体のいかなる部分にも存在し得る。この疾病、別名菌状息肉腫（mucosis fungoides: MF）の最も一般的な進行において、斑状の損傷は、より深い赤色であって、より定義された端部を有する触知可能なプラークへ進行する。最終的に、皮膚腫瘍は発現し得る。最終的に、しばしばリンパ節又は内臓で、癌は皮膚以外の介入へ進行し得る。珍しいケースでは、作用された個体は、セザリー症候群（Sezary syndrome: SS）、菌状息肉腫の白血病の変異体を発生する。

20

【0022】

CTCLの増殖性のTリンパ球は、表現型CD4⁺/CD45RO⁺/CLA⁺/CCR4⁺によって特徴づけられる。菌状息肉腫及びセザリー症候群は、末しょう血液の介入において異なる。つまり、MFは、一般に悪性T細胞を循環させることによって末しょう血液の顕性の介入なしで発現し、一方、セザリー症候群は、一般に血流に散在する悪性T細胞を含む。末しょう血液の介入は、一般に T_H 1-タイプ・サイトカイン、例えば、IFN- γ 及びIL-2の産生の減少を含む細胞性免疫の減少、及び、 T_H 2-タイプ・サイトカイン、例えばIL-4及びIL-5の増加する産生を伴う。

30

【0023】

T_H 1-タイプ・サイトカインの外因性投与は、治療を受けた患者の測定可能な臨床効果をもたらす。例えば、IFN- γ 、IFN- α 及び/又はIL-12の投与は、このような治療において使用されてきたが、副作用の発生率が低い効果的な治療薬の識別、及び免疫系の多数の成分を刺激する能力は持続する。

40

【0024】

免疫反応調節剤（「IRM」）は、抗ウイルス性及び抗腫瘍活性を含むが、これに限らず、強力な免疫調節性の活性を有する化合物を含む。特定のIRMは、サイトカインの生成及び分泌を調節する。例えば、特定のIRM化合物は、例えば、I型インターフェロン、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、MIP-1、及び/又はMCP-1のようなサイトカインの生成及び分泌を誘導する。他の例としては、特定のIRM化合物が、IL-4及びIL-5のような特定の T_H 2サイトカインの生成及び分泌を阻害し得る。加えて、あるIRM化合物はIL-1及びTNF（米国特許第6,518,265号）を抑制すると言われている。

【0025】

50

特定のIRMは、小有機分子であり（大きい生体分子、例えばタンパク質、ペプチド、核酸等とは反対に、例えば、約 1.7×10^5 マイクログラム（ 1000 ダルトン）未満、好ましくは約 8.3×10^5 のマイクログラム（ 500 ダルトン）未満の分子量）、例えば、以下に開示される。米国特許第 $4,689,338$ 号、同第 $4,929,624$ 号、同第 $5,266,575$ 号、同第 $5,268,376$ 号、同第 $5,346,905$ 号、同第 $5,352,784$ 号、同第 $5,389,640$ 号、同第 $5,446,153$ 号、同第 $5,482,936$ 号、同第 $5,756,747$ 号、同第 $6,110,929$ 号、同第 $6,194,425$ 号、同第 $6,331,539$ 号、同第 $6,376,669$ 号、同第 $6,451,810$ 号、同第 $6,525,064$ 号、同第 $6,541,485$ 号、同第 $6,545,016$ 号、同第 $6,545,017$ 号、同第 $6,573,273$ 号、同第 $6,656,938$ 号、同第 $6,660,735$ 号、同第 $6,660,747$ 号、同第 $6,664,260$ 号、同第 $6,664,264$ 号、同第 $6,664,265$ 号、同第 $6,667,312$ 号、同第 $6,670,372$ 号、同第 $6,677,347$ 号、同第 $6,677,348$ 号、同第 $6,677,349$ 号、同第 $6,683,088$ 号、同第 $6,756,382$ 号、同第 $6,797,718$ 号、同第 $6,818,650$ 号、及び同第 $7,7091,214$ 号、米国特許公開第 $2004/0091491$ 号、同第 $2004/0176367$ 号、及び、同第 $2006/0100229$ 号、及び国際特許公開WO $2005/18551$ 号、同WO $2005/18556$ 号、同WO $2005/20999$ 号、同WO $2005/032484$ 号、同WO $2005/048933$ 号、同WO $2005/048945$ 号、同WO $2005/051317$ 号、同WO $2005/051324$ 号、同WO $2005/066169$ 号、同WO $2005/066170$ 号、同WO $2005/066172$ 号、同WO $2005/076783$ 号、同WO $2005/079195$ 号、同WO $2005/094531$ 号、同WO $2005/123079$ 号、同WO $2005/123080$ 号、同WO $2006/009826$ 号、同WO $2006/009832$ 号、同WO $2006/026760$ 号、同WO $2006/028451$ 号、同WO $2006/028545$ 号、同WO $2006/028962$ 号、同WO $2006/029115$ 号、同WO $2006/038923$ 号、同WO $2006/065280$ 号、同WO $2006/074003$ 号、同WO $2006/083440$ 号、同WO $2006/086449$ 号、同WO $2006/091394$ 号、同WO $2006/086633$ 号、同WO $2006/086634$ 号、同WO $2006/091567$ 号、同WO $2006/091568$ 号、同WO $2006/091647$ 号、同WO $2006/093514$ 号、同WO $2006/098852$ 号。

10

20

30

【0026】

小分子IRMのさらなる例は、特定のプリン誘導体（米国特許番号第 $6,376,501$ 及び $6,028,076$ に記載されているようなもの）、特定のイミダゾキノリンアミド誘導体（例えば米国特許第 $6,069,149$ に記載されているようなもの）、特定のイミダゾピリジン誘導体（例えば米国特許第 $6,518,265$ に記載されているようなもの）、特定のベンゾイミダゾール誘導体（例えば米国特許第 $6,387,938$ 号に記載されているようなもの）、5つの部分から成る窒素含有複素環式の環（例えば米国特許第 $6,376,501$ 号、同第 $6,028,076$ 号及び同第 $6,329,381$ 号、及び国際特許公開WO $02/08905$ 号に記載されているアデニン誘導体）に融合する4-アミノピリミジンの特定の誘導体、及び、特定の3-D-リボフラノシリチアゾル[$4,5-d$]ピリミジン誘導体（例えば米国特許公開第 $2003/0199461$ 号に記載されているようなもの）、及び、例えば米国特許公開第 $2005/0136065$ 号に記載の特定の小分子免疫強化物質化合物を含む。

40

【0027】

他のIRMは、オリゴヌクレオチド配列のような大きな生体分子を含む。幾つかのIRMオリゴヌクレオチド配列は、シトシン-グアニン-ジヌクレオチド(CpG)を含み、このことは、例えば米国特許第 $6,194,388$ 号、同第 $6,207,646$ 号、同第 $6,239,116$ 号、同第 $6,339,068$ 号、同第 $6,406,705$ 号に記載さ

50

れている。CpGを含有する幾つかのオリゴヌクレオチドは、例えば米国特許第6,426,334号及び同第6,476,000号に記載されているもののような合成免疫調節性構造のモチーフを含むことができる。他のIRMヌクレオチド配列はCpG配列を欠き、例えば、国際特許公報WO00/75304号に記載される。さらに他のIRMヌクレオチド配列は、例えば、ヘイル(Heil)他による「科学(Science)」303巻、1526~1529頁(2004年3月5日発行)に記載されるもののようなグアノシン及びウリジン富化一本鎖RNA(ssRNA)を包含する。

【0028】

他のIRMは、アミノアルキルグルコサミニドホスフェート(AGP)のような生体分子を包含し、例えば、米国特許第6,113,918号、同6,303,347号、同6,525,028号、及び同6,649,172号に記載される。

10

【0029】

指示がない限り、化合物に関する参照には、任意の異性体(例えば、ジアステレオマー又はエナンチオマー)、塩、溶媒和物、多形体などを包含する任意の製薬上許容できる形態中の化合物を包含し得る。特に、化合物が光学活性である場合、化合物に関する参照は各化合物のエナンチオマー並びにエナンチオマーのラセミ混合物を包含する。

【0030】

本発明のある実施形態において、IRM化合物は少なくとも一つのTLRの作用物質であって、好ましくはTLR6、TLR7、又はTLR8の作用物質であり得る。ある場合において、IRMはTLR9の作用物質であってもよい。幾つかの実施形態では、IRM化合物は、少なくとも一つのTLR7及びTLR8のアゴニスト、例えば、TLR7/8アゴニスト、TLR8選択アゴニスト又はTLR7選択アゴニストであってもよい。ここで使用しているように、用語「TLR8選択アゴニスト」は、TLR8のアゴニストとして作用するが、TLR7のアゴニストとして作用しないあらゆる化合物も指す。「TLR7選択アゴニスト」は、TLR7のアゴニストとして作用するが、TLR8のアゴニストとして作用しない化合物を指す。「TLR7/8アゴニスト」は、TLR7及びTLR8のアゴニストとして作用する化合物を指す。

20

【0031】

TLR8選択のアゴニスト又はTLR7選択のアゴニストは、示されたTLRのためのアゴニスト及びTLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR9又はTLR10の一つ以上として作用することができる。したがって、「TLR8選択アゴニスト」がTLR8のアゴニストために作用し、他のいかなるTLRのために作用しない化合物を指すと共に、或いは、TLR8及び、例えば、TLR6のアゴニストとして作用する化合物を指すことができる。同様に、「TLR7選択のアゴニスト」は、TLR7のアゴニストのために作用し、他のいかなるTLRのためにも作用しない化合物を指すが、或いは、TLR7及び、例えば、TLR6のアゴニストとして作用する化合物を指すことができる。

30

【0032】

特定の化合物のためのTLRアゴニズムは、あらゆる適切な方法でも評価されることができる。例えば、アッセイ及びテスト化合物のTLRアゴニズムを検出することに適したリコンビナント細胞系は、例えば、米国特許公開第US2004/0014779号、同第2004/0132079号、同第2004/0162309号、同第2004/0171086号、同第2004/0191833号、同第2004/0197865号に記載されている。

40

【0033】

使用される特定のアッセイに関係なく、化合物は、特定のTLRのアゴニストとして識別されることができ、化合物によるアッセイを行う場合、特定のTLRによって媒介されたいくつかの生物活性の少なくとも閾値の増加をもたらす。逆に言えば、化合物は、特定のTLRのアゴニストとして作用しないものとして確認され得、特定のTLRによって媒介される生物活性を検出するように設計されているアッセイを実行するために使用された

50

場合、化合物は、生物活性度の閾値の増加を誘発することができない。特に明記しない限り、生物活性度の増加は、適切な対照例において観察される同じ生物活性度の増加を指す。アッセイは、適切な対照例と連動して実行され得る、又は実行されることができない。当業者は、経験により、特定のアッセイ（例えば特定のアッセイ条件の下で適切な対照例において観察される値の範囲）の十分な熟知を発達することができる、その対照例を実行することは、特定のアッセイの化合物のTLRアゴニズムを測定するために必ずしも必要ではない。

【0034】

特定の化合物が所定のアッセイにおける特定のTLRのアゴニストであるか否かを測定するためのTLR媒介生物活性の正確な閾値の増加は、アッセイの終了点として観察される生物活性、アッセイの終了点を測定又は検出するために使用される方法、アッセイのSN比、アッセイの精度、及び、同じアッセイが一つ以上のTLRのための化合物のアゴニズムを測定するために使用されているか否か、を非限定的に含む公知技術の要素により変化し得る。したがって、全ての可能なアッセイのための特定のTLRのアゴニスト又は非アゴニストである化合物を識別することが必要とされるTLR媒介生物活性の閾値の増加を全般的に記載するのは実際的ではない。しかし、当業者は、このような要素を考慮した適切な閾値をすぐに測定することができる。

10

【0035】

発現可能なTLR構造遺伝子によって移入されるHEK293細胞を使用するアッセイは、例えば細胞に移入されたTLRのアゴニストとして化合物を識別するための約1 μ M ~ 約10 μ Mの濃度で該化合物が提供される場合、例えば、TLR媒介生物活性（例えばNF κ B活性）の少なくとも三倍の増加の閾値を使用する。しかし、異なる閾値及び/又は異なる濃度範囲は、特定の状況では適切であり得る。また、異なる閾値は、異なるアッセイにとって適切であり得る。

20

【0036】

本発明の幾つかの実施形態において、IRM化合物は、小分子免疫反応調節剤（例えば約1.7E-15マイクログラム（1000ダルトン）の分子量）であってもよい。

【0037】

本発明の幾つかの実施形態において、IRM化合物は、5つの部分から成る窒素を含有する複素環式の環に融合する2-アミノピリジン、又は、5つ部分から成る窒素を含有する複素環式の環に融合する4-アミノピリミジンを含むことができる。例えば、本発明の実施に適した、5つに分かれた窒素含有複素環式の環に融合する2-アミノピリジンを有する化合物は例えば、非限定的に、置換イミダゾキノリンアミン、例えば、アミド置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミド置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンアミン、アリールエーテル置換イミダゾキノリンアミン、複素環式エーテル置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミドエーテル置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンエーテル、チオエーテル置換イミダゾキノリンアミン、ヒドロキシルアミン置換イミダゾキノリンアミン、オキシム置換イミダゾキノリンアミン、6、7、8又は9-アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ又はアリールアルキレノキシ置換イミダゾキノリンアミン及びイミダゾキノリンジアミンを含むイミダゾキノリンアミンと、非限定的に、アミド置換テトラヒドロイミダゾキノリン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、スルホンアミド置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、尿素置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、アリールエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、複素環式エーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、アミドエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、スルホンアミドエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、尿素置換テトラヒドロイミダゾキノリンエーテル、チオエーテル置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、ヒドロキシルアミン置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、オキシム置換テトラヒドロイミダゾキノリンアミン及びテトラヒドロイミダゾキノリンジアミンを含むテトラヒドロイミダゾキノリンアミンと、非限定的に、アミド置換イミダゾピリジンアミン、スルホンアミド置換イミダゾピリジンアミン、尿素置換イミダ

30

40

50

ゾピリジンアミン、アリールエーテル置換イミダゾピリジンアミン、複素環式エーテル置換イミダゾピリジンアミン、アミドエーテル置換イミダゾピリジンアミン、スルホンアミドエーテル置換イミダゾピリジンアミン、尿素置換イミダゾピリジンエーテル及び、チオエーテル置換イミダゾピリジンアミン、1, 2 - 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 - 融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、テトラヒドロピラゾロナフチリジンアミン、及びピリジンアミン、キノリンアミン、テトラヒドロキノリンアミン、ナフチリジンアミン又はテトラヒドロナフチリジンアミンに溶融された1H - イミダゾダイマーを含むイミダゾピリジンアミンとを含んでもよい。

10

【0038】

特定の実施形態において、IRM化合物はイミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンであってよい。

20

【0039】

特定の実施形態において、IRM化合物は、置換イミダゾキノリンアミン、テトラヒドロイミダゾキノリンアミン、イミダゾピリジンアミン、1, 2 架橋イミダゾキノリンアミン、6, 7 融合シクロアルキルイミダゾピリジンアミン、イミダゾナフチリジンアミン、テトラヒドロイミダゾナフチリジンアミン、オキサゾロキノリンアミン、チアゾロキノリンアミン、オキサゾロピリジンアミン、チアゾロピリジンアミン、オキサゾロナフチリジンアミン、チアゾロナフチリジンアミン、ピラゾロピリジンアミン、ピラゾロキノリンアミン、テトラヒドロピラゾロキノリンアミン、ピラゾロナフチリジンアミン、又はテトラヒドロピラゾロナフチリジンアミンであってよい。

【0040】

本明細書で使用する時、置換イミダゾキノリンアミンは、アミド置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミド置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンアミン、アリールエーテル置換イミダゾキノリンアミン、複素環式エーテル置換イミダゾキノリンアミン、アミドエーテル置換イミダゾキノリンアミン、スルホンアミドエーテル置換イミダゾキノリンアミン、尿素置換イミダゾキノリンエーテル、チオエーテル置換イミダゾキノリンアミン、ヒドロキシルアミン置換イミダゾキノリンアミン、オキシム置換イミダゾキノリンアミン、6 - 、7 - 、8 - 、又は9 - アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ又はアリールアルキレンオキシ置換イミダゾキノリンアミン、又はイミダゾキノリンジアミンを表す。本明細書で使用する場合、置換イミダゾキノリンアミンは、具体的且つ明示的に、1 - (2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン及び4 - アミノ - , - ジメチル - 2 - エトキシメチル - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 1 - エタノールを除外する。

30

40

【0041】

一実施形態において、IRM化合物は、イミダゾキノリンアミン置換スルホンアミド、例えば、N - [4 - (4 - アミノ - 2 - エチル - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]キノリン - 1 - イル)ブチル]メタンスルホンアミドであってよい。

【0042】

別の実施形態では、IRM化合物は、チアゾロキノリンアミン(例えば2 - プロピルチアゾロ・[4, 5 - c]キノリン - 4 - アミン)であってよい。

【0043】

好適なIRM化合物には、上述のようなプリン誘導体、イミダゾキノリンアミド誘導体

50

、ベンゾイミダゾール誘導体、アデニン誘導体、アミノアルキルグルコサミニドホスフェート、及びオリゴヌクレオチド配列が挙げられる。

【0044】

図1は、IRM化合物、特にTLR8アゴニストが、患者が末しょう血液単核細胞の中の樹状細胞の数が減っているにもかかわらずCTCL患者から集められる末しょう血液単核細胞(peripheral blood mononuclear cell:PBMC)から、サイトカイン産生を誘発することができることを図示する。CTCL患者及びボランティアのPBMCはIRM2によってIFN- が予想外の結果を生じるよう刺激される。

【0045】

さらに、IRM化合物による刺激は、CTCL患者(図2)のNK細胞上のCD69発現の発達を引き起こす。さらに、NK細胞の細胞融合反応も、試験された全てのIRM化合物によって増加した(図3)。セザリー症候群患者からの試料の細胞融合反応は、MF患者及び健常なボランティアからの試料において観察されるものよりも若干少なかった。しかしながら、細胞融合反応の増加は、セザリー症候群患者において通常観察される末しょう血液NK細胞の減少を特に考慮して完全に標識される。

【0046】

CTCL患者、特にセザリー症候群患者は、少なくとも部分的に、重要なIL-12産生株である骨髄性の樹状細胞の減少した数をもたらすIL-12産生が不足する。IL-12は、NK細胞及びT細胞の増殖を刺激し、NK細胞の細胞融合反応を高め、樹状細胞及びモノサイトによって順番にIL-12の産生を高めるIFN- 産生を刺激する。

【0047】

タイプIインターフェロン、例えばIFN- 又はIFN- によるPBMCの前処理は、IRM化合物によって刺激されるPBMCによるIL-12の産生を大幅に増加させる。実際は、IFN- プライミングは、同じ治療を受ける健常ボランティアの人々と比較するとIL-12産生のレベルとなる(図4)。したがって、ある実施形態では、本発明の方法は、細胞集団にタイプIインターフェロン(例えばIFN- 又はIFN-)のプライミングのための投与量を接触させる、又は患者にタイプIインターフェロンのプライミングのための投与量を投与することを含むことができる。タイプIインターフェロンは、組換え又は自然発生により得られる。

【0048】

IRM化合物は、インビトロで細胞に接触する、或いは、被検者に投与するのに適したあらゆる処方で提供され得る。処方の適切なタイプは、例えば米国特許第5,238,944号、同第5,939,090号、同第6,245,776号、欧州特許第0394026号、米国特許公開第2003/0199538号、及び国際特許公開WO2006/073940号及び同WO2006/074045号に記載されている。本化合物は、限定はしないが、溶液、懸濁液、エマルション、又は混合物の任意の形態を包含する任意の好適な形態で提供され得る。化合物は製薬上許容できるあらゆる賦形剤、担体、又はビヒクルと処方中で供給され得る。例えば、この処方はクリーム、軟膏、エアゾール医薬品、非エアゾールスプレー、ジェル、ローション等のような従来の局所用処方として供給されてよい。処方にはさらに、限定はしないが、補助剤、皮膚浸透助剤、着色剤、香料、香味料、保湿剤、増粘剤等を包含する一つ以上の添加物を包含することが可能である。

【0049】

IRM化合物を含む処方は、例えば経口的又は非経口的にあらゆる適切な方法で投与され得る。本明細書で使用する時、経口であるというのは経口摂取を包含する消化管を通しての投与を表す。非経口は、例えば、静脈内、筋肉内、経皮的、皮下的、経粘膜的(例えば、吸入による)、又は局所的のような、消化管以外を通しての処方を表す。

【0050】

本発明の実施に適した処方の組成物は、非限定的に、IRM化合物の物理化学的性質、担体の性質、意図された投薬療法、被検者の免疫系の状態(例えば、抑制されて、損なわれ、刺激された状態)、IRM化合物の投与方法、及び、投与される処方の種類を含む公

10

20

30

40

50

知技術の要素によって変化する。したがって、全ての可能な用途のための皮膚のＴ細胞リンパ腫を治療するために効果的な処方組成物を全般的に記載することは実際的ではない。しかしながら、当業者は、かかる要因を検討することで適切な処方を容易に決定できる。

【 0 0 5 1 】

幾つかの実施形態において、本発明の方法が、例えば、被検者に対して約 0 . 0 0 0 1 % ~ 約 2 0 % (特に明記しない限り、本願明細書において提供される全てのパーセンテージは、処方全体に関する重量 / 重量である) の処方で被検者に I R M 化合物を投与することを含むが、幾つかの実施形態においては、I R M 化合物は、この範囲外の濃度で I R M 化合物を提供する処方を使用して投与されることができる。特定の実施形態において、この方法は、被検者に約 0 . 0 1 % ~ 約 1 % の I R M 化合物を含む処方、例えば、約 0 . 1 % ~ 約 0 . 5 % の I R M 化合物を含む処方を投与することを含む。

10

【 0 0 5 2 】

皮膚のＴ細胞リンパ腫を治療するために有効な I R M 化合物の量は、C T C L の少なくとも一つの症状、臨床徴候の進行、又は重症度を制限するか、減らすか、改善するか又は減速するのに十分な量である。皮膚のＴ細胞リンパ腫を治療するための I R M 化合物の正確な量は、非限定的に、I R M 化合物の物理化学的性質、担体の性質、意図された投薬療法、被検者の免疫系の状態 (例えば、抑制されて、損なわれ、刺激された状態) 、I R M 化合物の投与方法、及び、投与される処方の種類を含む公知技術の要素によって変化する。したがって、全ての可能な用途のための皮膚のＴ細胞リンパ腫を治療するために効果的な I R M 化合物の量を全般的に記載することは実際的ではない。しかしながら、当業者は、かかる要因を検討することで適切な量を容易に決定できる。

20

【 0 0 5 3 】

幾つかの実施形態において、本発明の方法は、例えば、被検者に対して約 1 0 0 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g の投薬量を提供する十分な I R M 化合物を投与することを含むが、幾つかの実施形態においては、I R M 化合物は、この範囲外の投薬量で投与され得る。幾つかのこれらの実施形態において、この方法は、被検者に約 1 0 μ g / k g ~ 約 5 m g / k g の投薬量を提供するための、例えば約 1 0 0 μ g / k g ~ 約 1 m g / k g の投薬量の十分な I R M 化合物を投与することを含む。

30

【 0 0 5 4 】

幾つかの実施形態において、投薬量は、治療過程の開始の直前に得られた実際の体重を使用して計算され得る。このように計算された投与量において、体積表面 (m^2) は治療工程の開始直前にデュボイス式 : $m^2 = (\text{体重 } k g^{0.425} \times \text{身長 } c m^{0.725}) \times 0.007184$ を使用して計算される。

【 0 0 5 5 】

このような実施形態において、本発明の方法は、十分な投薬量、例えば患者に対して約 0 . 0 1 m g / m^2 ~ 約 5 . 0 m g / m^2 の I R M 化合物を投与することを含むが、幾つかの実施形態では、この方法は、この範囲外の投薬量の I R M 化合物を投与することによって実行され得る。幾つかのこれらの実施形態において、この方法は、約 0 . 1 m g / m^2 ~ 約 2 . 0 m g / m^2 の投薬量を患者に提供するために十分な T L R アゴニストを投与することを含む。

40

【 0 0 5 6 】

投薬措置及び治療期間は、非限定的に I R M 化合物の物理化学的性質、担体の性質、意図された投薬療法、被検者の免疫系の状態 (例えば、抑制されて、損なわれ、刺激された状態) 、I R M 化合物の投与方法、及び、投与される処方の種類を含む公知技術の多くの要素に、少なくとも部分的に依存することができる。したがって、全ての可能な用途のための皮膚のＴ細胞リンパ腫を治療するために効果的な投薬措置及び治療期間を全般的に記載することは実際的ではない。しかしながら、当業者は、このような要素を十分に考慮して適切な投薬措置及び治療持続時間を容易に測定することができる。

【 0 0 5 7 】

50

本発明の幾つかの実施形態では、IRM化合物は、例えば、1日に約1回、単独投与から投与され得るが、幾つかの実施形態で、本発明の方法は、この範囲外の回数でIRM化合物を投与することによって実行され得る。ある実施形態において、IRM化合物は毎月1回から毎週約二回、投与され得る。一つの具体例において、IRM化合物は、毎週二回投与される。

【0058】

幾つかの実施形態において、IRM化合物は、「必要に応じて」、すなわち、皮膚のT細胞リンパ腫の症状又は臨床徴候が現れる場合にだけ投与され得る。他の実施形態では、IRM化合物は、予定の継続期間にわたって投与され得る。IRM化合物の投与は、一定期間全体にわたって持続してもよく、或いは、休止期間が治療期間に組み込まれることができる。例えば、治療期間は少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも8週間、又は少なくとも12週間であってもよい。一つの特定の実施形態において、IRM化合物は、12週間の間、毎週二回投与され得る。

10

【実施例】

【0059】

以下の実施例は、単に本発明のさらなる例示的な特徴、利点、及び他の詳細を選択したものである。しかしながら、実施例が本目的を提供する際に、使用される特定の物質及び量並びに他の条件及び詳細は、本発明の範囲を過度に制限する方法で解釈されるべきではないことが明らかに理解される。

20

【0060】

IRM化合物

実施例で使用されるIRM化合物を表1に示す。

【0061】

【表 1】

表 1

化合物	化学名	参照
IRM1	N-[4-(4-アミノ-2-エチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)ブチル]メタンスルホンアミド	米国特許第6,677,349号 実施例236
IRM2	2-プロピルチアゾール[4,5-c]キノリン-4-アミン	米国特許第6,110,929号 実施例12
IRM3	4-アミノ- α 、 α -ジメチル-2-エトキシメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール)	米国特許第5,389,640号 実施例99

10

20

30

40

【0062】

(実施例1)

末梢血液サンプルは、菌状息肉腫(MF)患者及びセザリー症候群(SS)から得た。CD4⁺/CD26⁻/CD7⁻細胞の数の評価による末梢血液サンプルのフローサイトメトリー解析は、通常、悪性T細胞を循環させる数を定量化するために使用された。循環

50

悪性T細胞の欠如は、非定型の多孔性核を有するリンパ球のホルマリン固定末しょう血液パフィーコートの1ミクロンの部分の検査によって証明された。患者は、ウィソツカ他 (Wysocka et al)、Blood (2002年) 100: 3287~3294に記載のように、それらの循環における腫瘍量に基づく3つのグループに分けられた。5%~19%の循環セザリー細胞を有する患者は、低腫瘍量患者として定義され、20%~50%の循環セザリー細胞を有する患者は、中度腫瘍量患者として定義され、50%を超える循環セザリー細胞を有する患者は、高腫瘍量患者として定義された。ルーク他 (Rook et al.)、J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. (1999年)、4: 85~90に記載のように、全ての患者は、約4週間毎でのスケジュールで体外のフォトフェレシスから成る同一の治療を受けた。同齢の健常ボランティアからの血液サンプルは、対照例として使用された。

10

【0063】

末しょう血液単核細胞 (PBMC) は、ルークら、J. Immunol. (1995年)、154: 1491~1498に記載のように、患者及び対照試料のサンプルから集められた。細胞は、10%のウシ胎児血清 (FBS)、ペニシリン/ストレプトマイシン及びL-グルタミン (ギブコ-BRL (Gibco-BRL)、ニューヨーク州、グランドアイランド) が追加されたRPMI 1640 (ライフ・テクノロジーズ・インコーポレイテッド (メリーランド州、ゲティスバーグ)) で培養された。インビトロで免疫反応を誘発するために、PBMCは、10の $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最終濃度のIRM1、IRM2又はIRM3により18~24時間、 $2 \times 10^6/\text{mL}$ / ウェルの密度で、24ウェルプレートにおいて培養された。

20

【0064】

細胞はフローサイトメトリー解析のために収集され、残留する上清はサイトカイン解析のために集められた。

【0065】

細胞の無い上清が、低/中間の負担のセザリー症候群患者 (SS (n=8))、菌状息肉腫患者 (MF (n=4))、及び健常ボランティア (対照例 (n=8)) から集められた。上清は、エンドロゲン (Endogen) (IFN- γ 、マサチューセッツ州、ウォバーン (Woburn)、感応性10pg/mL)、又は、R&Dシステムズインコーポレイテッド (IFN- γ 、IL-12p70、IL-12p40、ミネソタ州、ミネアポリス、IFN- γ のための感応性10pg/mL、IL-12p70、IL-12p40のための20pg/mL) の抗体を使用して、標準のELISAによってIFN- γ 、IL-12p70、IL-12p40及びIFN- γ の存在の検査を行った。この結果は、図1に示される。

30

【0066】

(実施例2)

細胞は、NK細胞によって細胞のマーカーの細胞内発現の測定にフローサイトメトリー解析用に収集された。特に明記しない限り、全ての抗体は、カリフォルニア州、サンノゼのBDバイオサイエンス (BD Biosciences) から入手した。NK細胞又はT細胞によってCD69の発現を測定するために、セザリー症候群患者 (SS (n=8)) 及び健常なボランティア (対照例 (n=8)) からのPBMCは、(a) 抗CD3-PerCp、抗CD56/CD16-APC及び抗CD69-FITC、又は、(b) 抗CD4-APC、抗CD8-PerCp及び抗CD69-FITCにより着色された。

40

【0067】

細胞は、CELLQuestソフトウェアを使用したFACSCALIBUR (共にカリフォルニア州、サンノゼのベクトンディキンソン (Becton Dickinson)) によって、フローサイトメトリー及び細胞分類コア (Cell Sorting Core)、アブラムソン癌センター、ペンシルベニア州、フィラデルフィアのペンシルベニア大学で分析された。150,000のイベントが、樹状細胞及びNK細胞を分析するために集められた。この結果は、図2に示される。

50

【 0 0 6 8 】

(実施例 3)

P B M C は、上述のように、I R M 1、I R M 2 又は I R M 3 のいずれかにより 2 4 時間刺激された。I R M 化合物によるインキュベーションの後、細胞は収集されて、P B S (ニューヨーク州、グランドアイランドのギブコ - B R L) によって洗浄されて、再び蒔かれた。ヒト・リンパ芽球腫 K 5 6 2 細胞 (メリーランド州、ロックビルの A T C C、C C L # 2 4 3) が、ターゲットとして使用された。標準の 4 時間の C r ⁵ 1 - 放出アッセイは、ルークラ他、J . I m m u n o l . (1 9 9 5 年) , 1 5 4 : 1 4 9 1 ~ 1 4 9 8 に記述されたように実行された。結果は、図 3 に示される。

【 0 0 6 9 】

10

(実施例 4)

セザリー症候群 (S S) 患者及び健常ボランティア (対照例) からの P B M C が、実施形態 1 に記載のように得られた。細胞は、2 4 時間、媒質又は I F N - (1 0 n g / m L) によって刺激された。その後、細胞は、P B S によって二回洗浄され、さらに 2 4 時間、I R M 2 (1 0 μ g / m L) によって再刺激された。I L - 1 2 レベルは、実施例 1 に記載のように、細胞の無い上清において測定された。結果は、図 4 に示される。

【 0 0 7 0 】

本明細書で引用した特許、特許文書、及び刊行物の全ての開示内容は、それぞれが個々に援用された場合と同様に、その全内容が参照によって援用される。不一致である場合は、定義を含む本明細書は調整される。

20

【 0 0 7 1 】

本発明の範囲及び精神を逸脱しない本発明の様々な変更や改変は、当業者には明白であろう。例示的な実施形態及び実施例は例示のみを提供し、本発明の範囲の制限を意図しない。本発明の範囲は以下に記載する請求項にのみ制限される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 2 】

【 図 1 】 I R M 化合物に応答した、C T C L 患者から P B M C によるサイトカイン産生を示す棒グラフ。

【 図 2 】 I R M 化合物に応答した、C T C L 患者からの N K 細胞の活性化を示す棒グラフ。

30

【 図 3 】 I R M 化合物に応答した、C T C L 患者からの N K 細胞の細胞融合反応を示す線グラフ。

【 図 4 A 】 I F N - によりプライミングを受けた際の、I R M 化合物に応答した、C T C L 患者から P B M C による I L - 1 2 産生の増加を示す棒グラフ。

【 図 4 B 】 I F N - によりプライミングを受けた際の、I R M 化合物に応答した、第 2 の C T C L 患者から P B M C による I L - 1 2 産生の増加を示す棒グラフ。

【図 1】

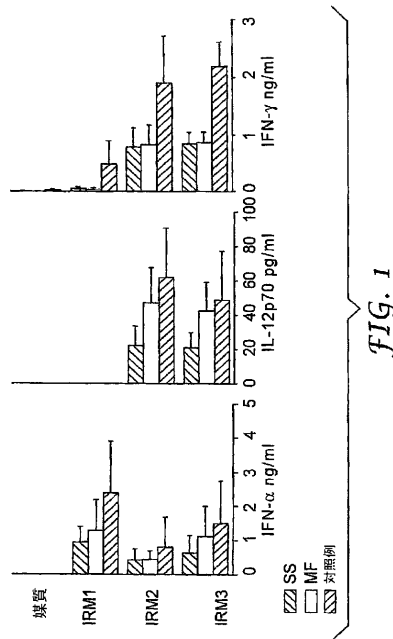


FIG. 1

【図 2】

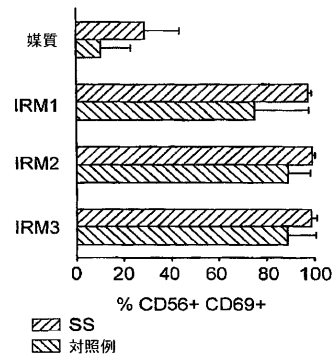


FIG. 2

【図 3】

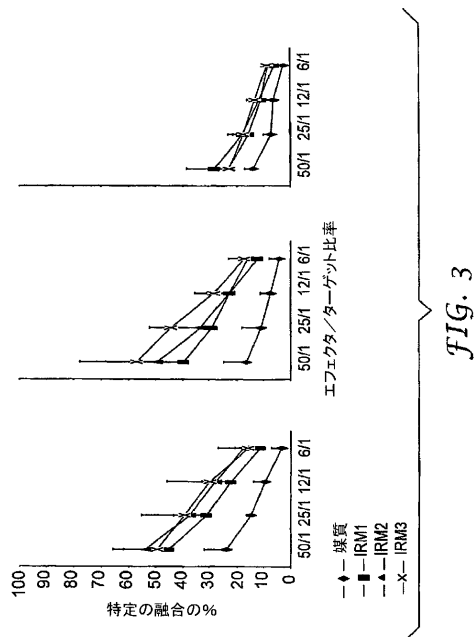


FIG. 3

【図 4 A】

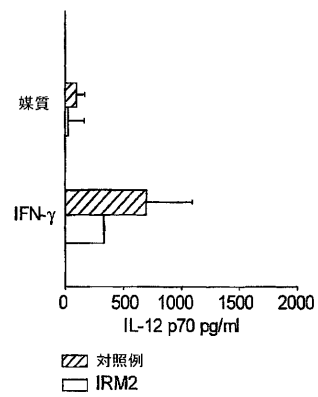


FIG. 4A

【図 4 B】

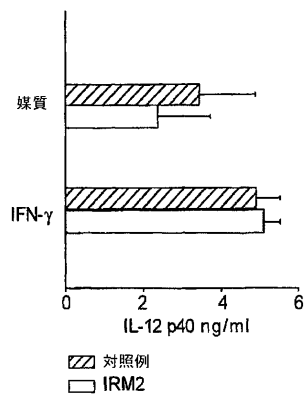




FIG. 4B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2006/049525
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/4164(2006.01)i, A61K 31/417(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 8 as above		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility models and applications for Utility models since 1975		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS "CUTANEOUS & T CELL & LYMPHOMA & IRM"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US2004-091491 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 13 May 2004	1-18
A	See page 3, paragraphs 39-45.	19-31
A	US2004-141950 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 22 Jul. 2004	1-31
	See page 1, paragraph 5 - page 10, paragraph 107.	
A	US2004-191833 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 30 Sep. 2004	1-31
	See page 8, paragraph 88 - page 9, paragraph 95.	
A	US6610319 B2(3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 26 Aug. 2003	1-31
	See claim 1 and abstract.	
A	US6825350 B2(3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 30 Nov. 2004	1-31
	See column 14, line 45 - column 19, line 7.	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 JUNE 2007 (27.06.2007)		Date of mailing of the international search report 27 JUNE 2007 (27.06.2007)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer YANG, In Soo Telephone No. 82-42-481-5049 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/049525

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 1-13, 19-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-13, 19-30 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2006/049525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004-091491 A1	13.05.2004	AU 2004252409 A1 CA 2535338 A1 EP 1653959 A2 JP 2007500210 T2 US 2004265351 A1 WO 200518555 A3	06.01.2005 03.03.2005 10.05.2006 11.01.2007 30.12.2004 08.12.2005
US 2004-141950 A1	22.07.2004	None	
US 2004-191833 A1	30.09.2004	None	
US 6610319 B2	26.08.2003	None	
US 6825350 B2	30.11.2004	None	

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 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04 1 0 5 C	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)		C 0 7 D 513/04 3 4 3	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (71)出願人 506238259
ユニバーシティ・オブ・ペンシルバニア
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19104-6283, フィラデルフィア, チェスナット・ストリート 3160, スウィート 200
3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104-6283, U. S. A.
- (74)代理人 100099759
弁理士 青木 篤
- (74)代理人 100077517
弁理士 石田 敬
- (74)代理人 100087871
弁理士 福本 積
- (74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
- (74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (72)発明者 ルック, アライン エイチ.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19104-6283, フィラデルフィア, チェストナット
ストリート 3160, スイート 200
- (72)発明者 ベノイト, バーンズ エム.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19104-6283, フィラデルフィア, チェストナット
ストリート 3160, スイート 200
- (72)発明者 ウィソッカ, マリア
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19104-6283, フィラデルフィア, チェストナット
ストリート 3160, スイート 200
- (72)発明者 ニュートン, サラ ビー.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 19104-6283, フィラデルフィア, チェストナット
ストリート 3160, スイート 200
- (72)発明者 ミラー, リチャード エル.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 トマイ, マーク エー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA05 BB06 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK02 LL01 PP02
4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC02 CC16 EE13 FF07 GG01 GG08
UU01
4C084 AA17 NA14 ZA891 ZB071 ZB081 ZB271
4C086 AA01 AA02 CB05 CB27 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB07 ZB08
ZB27