(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2007-513092
(P2007-513092A)
(43)公表日　平成19年5月24日(2007.5.24)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C050
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	4C063
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12	4C069
A61P 33/00	(2006.01)	A61P	33/00	4C084
A61P 31/10	(2006.01)	A61P	31/10	4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 34 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-541503 (P2006-541503)
(86)(22)出願日　平成16年12月1日 (2004.12.1)
(85)翻訳文提出日　平成18年7月19日 (2006.7.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/040345
(87)国際公開番号　WO2005/053665
(87)国際公開日　平成17年6月16日 (2005.6.16)
(31)優先権主張番号　60/526,362
(32)優先日　平成15年12月1日 (2003.12.1)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　598032106
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９－４２４２，　ケンブリッジ，　ウェーバリー　ストリート　１３０
１３０ Ｗａｖｅｒｌｙ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｃａｍｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ ０２１３９－４２４２，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆

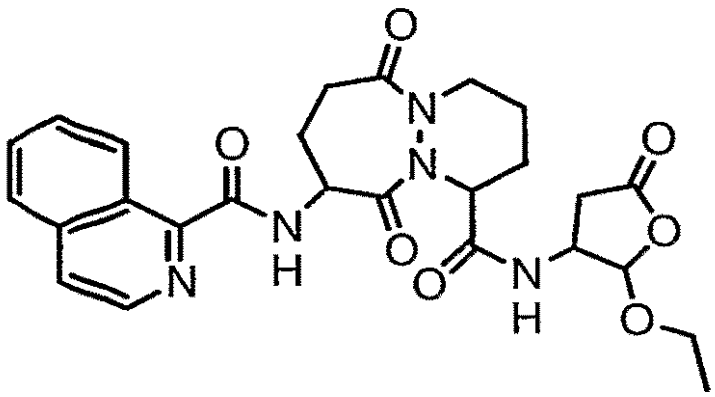
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＣＥ阻害剤を使用する感染性疾患の処置

(57)【要約】
本発明は、ＩＣＥ阻害剤を投与することによる、とりわけ目の、感染症または他の疾患を処置するための方法および組成物に関する。本発明はまた、ＩＣＥ阻害剤を投与することによる、目の傷害、アレルギー、化学的刺激または火傷の処置法に関する。

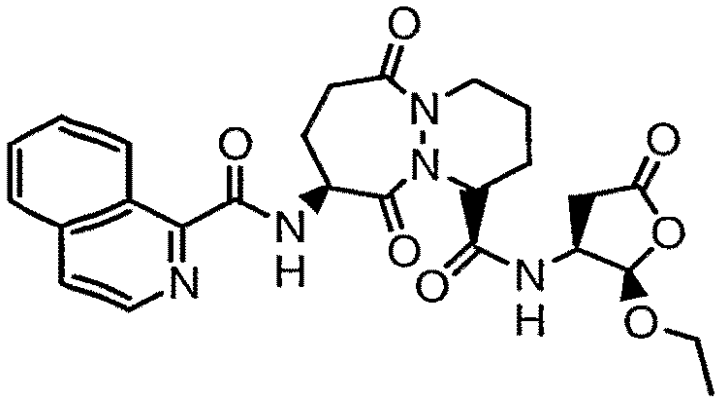
【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における感染症の処置法であって、対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含んでなる方法。
【請求項２】
感染症が細菌性、ウイルス性、寄生虫性または真菌性感染症である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
化合物が抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤または抗真菌剤からなる群から選択されるさらなる薬剤と共に投与される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
感染症が細菌性感染症である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
さらなる薬剤が抗生物質である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
感染症が眼感染症である、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤または抗真菌剤が眼用薬剤である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
対象における目の傷害、アレルギー、化学刺激もしくは火傷、ドライアイ、シェーグレン症候群、目の老化の処置法であって、該対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含んでなる方法。
【請求項９】
化合物がさらなる薬剤と共に投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
さらなる薬剤が眼用薬剤である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
さらなる薬剤が化合物と単一投与形態で投与される、請求項３または９に記載の方法。
【請求項１２】
各さらなる薬剤が化合物と別個の投与形態で投与される、請求項３または９に記載の方法。
【請求項１３】
化合物が眼への投与用に製剤される、請求項１～１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
化合物がWO04/058718、WO04/002961、WO03/088917、WO03/068242、WO03/042169、WO98/16505、WO93/09135、WO00/55114、WO00/55127、WO00/61542、WO01/05772、WO01/10383、WO01/16093、WO01/42216、WO01/72707、WO01/90070、WO01/94351、WO02/094263、WO02/42278、WO03/106460、WO03/103677、WO03/104231、US6,184,210、US6,184,244、US6,187,771、US6,197,750、US6,242,422、April 2001 American Chemical Society (ACS) meeting in San Diego, California, USA.、WO02/22611、US2002/0058630、WO02/085899、WO95/35308、US5,716,929、WO97/22619、US6,204,261、WO99/47545またはWO01/90063のいずれかに記載のものである、請求項１～６のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
化合物がWO04/058718、WO04/002961、WO95/35308、US5,716,929、WO97/22619、US6,204,261、WO99/47545またはWO01/90063のいずれかに記載のものである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
化合物が

【化１】



および

【化２】

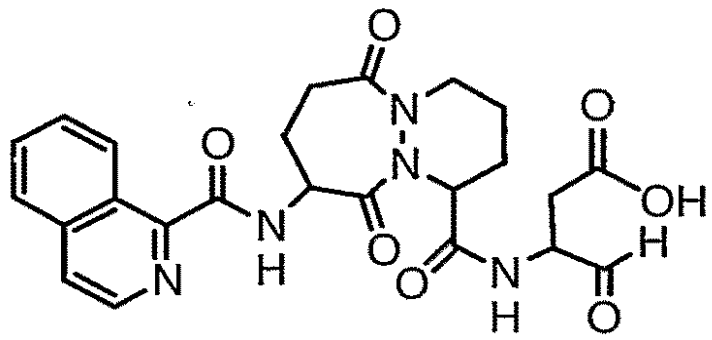


を含む各立体異性体から選択される、請求項１～１５のいずれかに記載の方法。

【請求項１７】

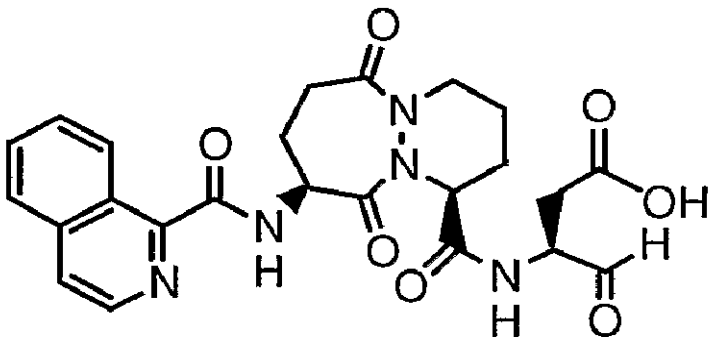
化合物が

【化３】



および

【化４】

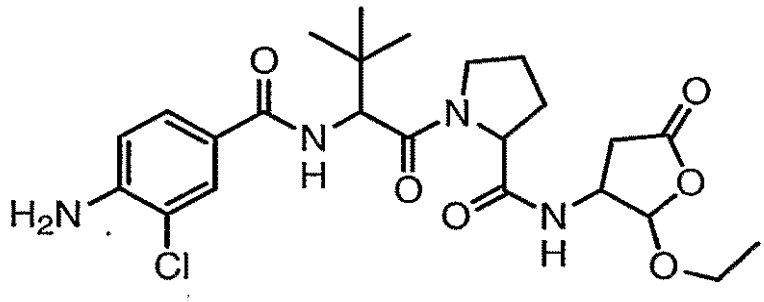


を含む各立体異性体から選択される、請求項１～１５のいずれかに記載の方法。

【請求項１８】

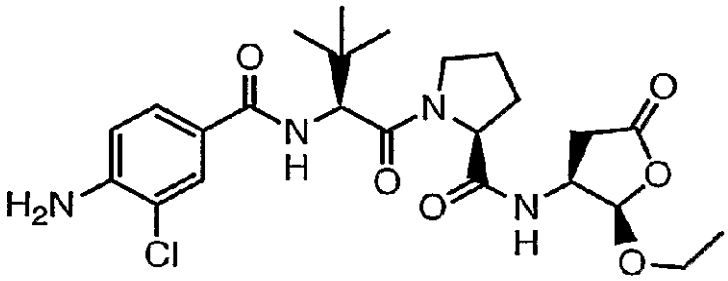
化合物が

【化５】



および

【化６】

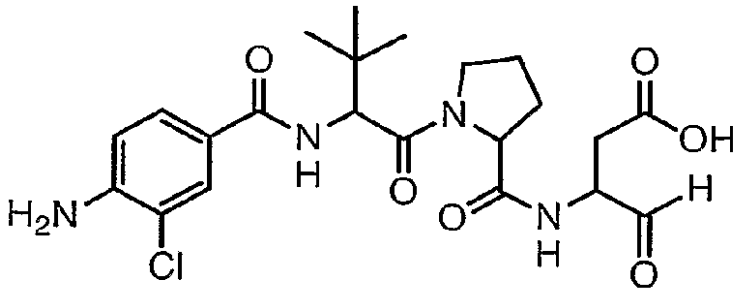


を含む各立体異性体から選択される、請求項１～１５のいずれかに記載の方法。

【請求項１９】

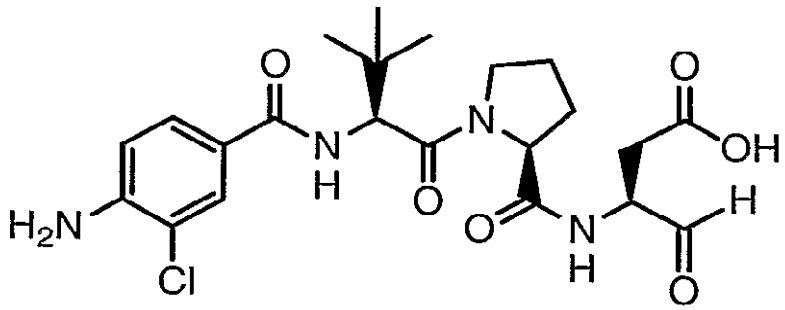
化合物が

【化７】



および

【化８】



を含む各立体異性体から選択される、請求項１～１５のいずれかに記載の方法。

【請求項２０】

対象における感染性疾患を改善、処置または予防するための医薬組成物であって、ＩＣＥを阻害する化合物および薬学的に許容される担体を含んでなる組成物。

【請求項２１】

組成物がさらに抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、抗真菌剤または他の眼用薬剤を含む、請求項２０に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

組成物が眼科学的製剤である、請求項２０または２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

ＩＣＥ阻害剤および薬学的に許容される担体を含む、眼用組成物。

【請求項２４】

ＩＣＥ阻害剤および抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、抗真菌剤または他の眼用薬剤を含む、医薬組合せ剤（または、治療組合せ）。

【請求項２５】

ＩＣＥ阻害剤および抗生物質を含む、医薬組合せ剤（または、治療組合せ）。

【請求項２６】

ＩＣＥ阻害剤（および所望により抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、抗真菌剤、または他の眼用薬剤）およびＩＣＥ阻害剤を使用する感染症処置のための指示書を含むキットであって、該指示書が所望により抗生物質、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、抗真菌剤または他の眼用薬剤の投与についての指示を含む（それらがキット中に含まれるか否かにかかわらず）、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明はＩＣＥ阻害剤を含む、感染症ならびに他の疾患および障害を処置するための方法および組成物に関する。

【背景技術】
【０００２】
緑膿菌（P. aeruginosa）性角膜炎は、コンタクトレンズに関連する微生物性感染症の報告された症例の約３／４にのぼる、視力を脅かす角膜疾患である（Liesegang, 1997）。疾患は急速に進行して角膜の潰瘍化を引き起こし、そして積極的に処置されないときには、角膜損傷から視力の永久的な喪失を導き得る（Laibson, 1972）。緑膿菌性角膜炎中の組織損傷は、複数の微生物（Engel et al., 1998; Kernacki et al., 1995）および宿主関連因子（Steuhl et al., 1987; Steuhl et al., 1989）から起こり得る。しかしながら、宿主炎症反応が、P. aeruginosaでの眼感染症の発症に重要な役割を果たしていることが実験的に示された（Hazlett, 2002; Huang et al. , 2002; Kernacki et al., 2000; McClellan et al., 2003 ; Rudner et al., 2000 ; Thakur et al. , 2002; Xue et al. , 2003a; Xue et al., 2003b）。
【０００３】
細菌性角膜炎の管理は、感染生物の排除および宿主の破壊的炎症反応の抑制を意図する。通常、アミノグリコシドおよび強化眼用溶液中の第３世代セファロスポリンでの二剤療法（Baum and Barza, 2000;Dart and Seal, 1988; Guzek et al., 1994）、またはフルオロキノロンでの単独療法（Leibowitz, 1991; Parks et al., 1993）が緑膿菌性角膜炎の処置に処方されている。抗生物質（とりわけフルオロキノロン）耐性P. aeruginosa株によりもたらされる、難治性細菌性角膜炎の近年の増加（Chaudhry et al., 1999; Garg et al., 1999; Kunimoto et al. , 1999; Landman et al., 2002）は、重大な懸案事項であり、そしてまた治療選択肢を制限し得る。
【０００４】
コルチコステロイドは抗細菌治療での残留炎症を処置するための標準的な抗炎症性医薬である。現在、コルチコステロイドのみが細菌性角膜感染症後に起こっている炎症反応の抑制のための眼用溶液において利用可能である。しかしながら、原因生物の同定および抗細菌治療に対する応答（または抗生物質感受性）は、コルチコステロイド治療を開始する前に考慮すべき重要な制限的要素である。宿主介在性組織損傷の減少に対するコルチコステロイドの影響（有益なまたは有害な）を、細菌性角膜炎において最終的に証明されていない（Hobden et al., 1993; Hobden et al., 1992; Phillips et al., 1983; Waterbury et al., 1987; Wilhelmus, 2002）。したがって、コルチコステロイドの問題となる役割および抗生物質に対するP. aeruginosaの耐性株の出現は、新規な補助治療手法の開発を保証する。
【０００５】
サイトカイン（とりわけＩＬ－１βおよびＴＮＦ－α）は、それらが多くの疾患を起こし、かつ維持させ得るため、最適な治療標的である。様々な戦略、例えば可溶性受容体、抗体、受容体アンタゴニストまたは阻害剤を、サイトカインを阻害するために使用する。これらの特異的な抗サイトカインを基礎とする治療は、多くの慢性炎症または自己免疫疾患における炎症の減少を示し、そしてヒトへの使用についてＦＤＡから認可されている（Bresnihan et al., 1998; Mohler et al., 1993; Nuki et al., 2002; van Deventer, 1999）。緑膿菌性角膜炎の発症におけるＩＬ－１βの重要性は、本発明以前の研究によって示された（Rudner et al., 2000 ; Thakur et al., 2002; Xue et al., 2003b）。ＩＬ－１β発現の持続的な上昇したレベルは、角膜疾患の重症度と相関するが、一方で減少したレベルは（抗体中和またはＩＬ－１β受容体の阻害後）、減少した疾患重症度に帰する。
【０００６】
細菌性角膜炎は、広域スペクトルの抗菌剤にもかかわらず、とりわけコンタクトレンズ使用者において、視力を制限する瘢痕および視覚障害の主要な原因である（Poggio et al., 1989; Schein et al., 1989; Schein and Poggio, 1990）。米国だけでも３千万を超える人々がコンタクトレンズを使用し（Barr et al., 2000）、そして１日装着コンタクトレンズ使用者の２，５００人に１人が、そして長期装着コンタクトレンズ使用者の５００人に１人が、毎年細菌性角膜炎を発症している（Schein and Poggio, 1990）。伝統的

には、広域スペクトルの抗生物質（しばしばシプロフロキサシン）治療は、原因生物を同定するための培養を得た後に、すぐに角膜炎症例において開始される。抗微生物処置がしばしば角膜の滅菌をもたらすにもかかわらず、残存した宿主由来炎症のため、クリアーな視軸は保証されない。これは角膜の透明性を回復するためにコルチコステロイドの使用を必要とし得る。いくつかの症例において、コルチコステロイドの使用は角膜傷害治癒の遅延を含む、潜在的な有害事象を有し得る（Leibowitz et al.,1996 ; Singh, 1985）。

【０００７】

したがって、感染症、とりわけ眼感染症において炎症を処置するための他の方法に対する必要性が存在する。

【０００８】

ＩＣＥ（カスパーゼ１としても知られる）は、ＩＬ－１βおよびＩＬ－１８の前駆体を活性なサイトカインへと切断する細胞内プロテアーゼである（Akita et al., 1997; Kuida et al., 1995）。他のプロテアーゼ（細菌性および宿主性プロテアーゼを含む）はｐｒｏ－ＩＬ－１βを処理することができるが、ＩＣＥ欠損（ＩＣＥ$^{-/-}$）マウスは内毒素に対する応答において成熟ＩＬ－１βを放出することができないことが示されている（Fantuzzi et al. , 1997 ; Li et al., 1995）。

【０００９】

しかしながら、ＩＣＥ阻害剤はある疾患、例えば細菌性角膜炎の処置において治療上有効であることを示した。したがって、細菌性角膜炎のような感染症の処置のための、小分子ＩＣＥ阻害剤に対する必要性が存在する。

【発明の開示】

【００１０】

本発明は感染症およびＩＣＥ阻害剤と関連する障害の処置法に関する。本発明はまた、ＩＣＥ阻害剤を投与することによる、眼の傷害、アレルギー、化学刺激または火傷の処置法に関する。

【００１１】

出願人は、P. aeruginosaの臨床分離株またはシプロフロキサシン耐性P. aeruginosa株によって誘導される実験的角膜感染症において、ＩＣＥ阻害剤の効果を示した。臨床スコア、組織病理学、ＭＰＯ活性、細菌プレート計数およびＥＬＩＳＡ分析を使用して、P. aeruginosa株１９６６０での角膜感染後のＣ５７ＢＬ／６（Ｂ６）マウスにおいて、ＩＣＥ阻害剤対プラセボ＋／－シプロフロキサシンでの処置（感染後１８時間）の効果を評価した。臨床スコアは、ＩＣＥ阻害剤対プラセボ＋／－シプロフロキサシン処置マウスにおいて、感染後（ｐ．ｉ．）３、５および７日目で顕著に低下した。減少した炎症反応も、ＩＣＥ阻害剤対プラセボ＋／－シプロフロキサシンで処置したマウスの角膜において、感染後７日で、ＭＰＯ活性ならびにＩＬ－１βおよびＭＩＰ－２のタンパク質レベルの減少によって明らかとなった。

【００１２】

同様に、細菌負荷は、ＩＣＥ阻害剤対シプロフロキサシンなしのプラセボで処置されたマウスにおいて、感染後７日で、角膜において減少した。ＩＣＥ阻害剤はまた、臨床単離株１０２５またはシプロフロキサシン耐性P. aeruginosa株によって誘導される角膜感染後の臨床スコアを低下させた。ＩＣＥ阻害剤の単独での、またはシプロフロキサシンとの投与は、角膜疾患の重症度を顕著に減少させ、そして、細菌感染後の宿主炎症反応を、ＩＣＥおよびＩＬ－１βを標的とする治療戦略によってうまく管理することができることを示す。

【００１３】

本発明はＩＣＥ／カスパーゼ１に対して選択的であれ、他のカスパーゼ（例えば２～１４）の範囲に対して広く活性であれ、ＩＣＥ／カスパーゼ１の阻害剤の使用を含む。ＩＣＥの阻害およびＩＬ－１β生成物の阻害によるこの処置は、感染症の症状を軽減し、および／または感染症を軽減する。好ましい態様において、該阻害剤は選択的ＩＣＥ阻害剤である。

【００１４】
本発明はまた、これらの疾患を処置するために有用な薬剤の同定法に関する。
【００１５】
本発明はまた、本発明の方法を実施するための組成物およびキットの製造法に関する。
【発明の詳細な記載】
【００１６】
本発明は感染症、とりわけ眼の感染症を、ＩＣＥ阻害剤の投与によって処置する方法を提供する。
【００１７】
出願人はＩＣＥ阻害剤の単独での、または抗生物質との組合せでの使用が動物モデルにおける角膜炎の処置に極めて有効であることを証明した。
【００１８】
具体的には、出願人はＩＣＥ阻害剤が宿主炎症反応を制御することにより、ならびに、おそらくは減少した炎症性環境における効果的な細菌殺傷のため細菌増殖を制限する阻害剤の能力により、角膜分解を調節することができることを証明した。データは、内因性ＩＬ－１β活性の減少が組織損傷性宿主由来炎症反応の下方制御によってP. aeruginosaに対する宿主防御を改善する証拠を提供する。
【００１９】
したがって、本発明の１つの態様は、宿主炎症反応の制御のための治療戦略を提供する。
【００２０】
出願人は、驚くべきことに、ＩＣＥ阻害剤がモデルにおいて炎症を減少させるだけでなく、細菌増殖も減少させることを証明した。理論に拘束されないが、出願人は、とりわけ細菌が損傷の減少した角膜において増殖することができないため、ＩＣＥ阻害剤が細菌増殖を減少させると考える。
【００２１】
本発明のさらなる利点は、ＩＣＥ阻害剤が疼痛、掻痒および様々な感染症に関連する不快感のような症状を減少させることができることである。有利には、これらの利点は複数の化合物（例えば抗菌剤と抗炎症剤）を使用するよりもむしろ、単一の薬剤を使用することにより達成することができる。したがって本発明は、微生物感染症の病原性および／または炎症および／または疼痛を予防、阻害、調節、終了、管理、または減少させるために提供される。好ましい態様において、感染症、炎症または疼痛は眼におけるものである。
【００２２】
ＩＣＥ阻害剤処置マウスは、プラセボ処置群と比較して、ＩＬ－ｌβおよびＭＩＰ－２（ＰＭＮに対する化学誘因物質）の顕著に減少したレベル、減少したＰＭＮ浸潤および細菌負荷を示した。ＩＣＥ阻害剤処置群の組織病理学的試験は、無傷の角膜上皮で浸潤細胞の顕著な減少を示し、そして臨床スコア観察を支持した。ＩＣＥ阻害剤と局所抗生物質（シプロフロキサシン）の添加は、角膜疾患成績のさらなる改善を生み出した。
【００２３】
重要なことに、出願人はＩＣＥ阻害剤が標準的なＡＴＣＣ研究株（１９６６０）に対してのみならず、臨床分離株（ＫＥＩ－１０２５）に対しても有効であることを示した。さらに、ＩＣＥ阻害が親１９６６０株に由来のシプロフロキサシン耐性株に対して有効であることを発見した。臨床スコアは、シプロフロキサシン耐性P. aeruginosa株で感染後のＩＣＥ阻害剤処置角膜において顕著に減少した。
【００２４】
様々な研究（Chaudhry et al., 1999; Garg et al., 1999; Kowalski et al., 2001; Kunimoto et al., 1999）がインビトロでの抗生物質耐性と角膜炎患者における抗生物質に対する臨床的不応答との関係を示した。Ｇａｒｇら（１９９９）は、Pseudomonas角膜炎の１４１の培養確認済み(culture-proven)症例の、２２症例がシプロフロキサシンに耐性の単離株によって引き起こされた（平均ＭＩＣ４３ｍｇ／ｍｌ）と報告した。シプロフロ

キサシンで最初に処置された１９症例(２２症例中)の、１５症例（７６．７％）が、悪化したか、または集中治療の３日後に臨床的改善が見られず、そして抗生物質治療の改変、角膜移植または摘出が必要であった。不利な結果に至るPseudomonasの抗生物質耐性の増加した発生率と、抗細菌治療への不応答は、新規な治療戦略の探求への強力な理由を提供する。ＩＣＥ阻害剤は抗生物質耐性Pseudomonas角膜炎症例への新規な治療戦略であり得る。したがって、本発明は、とりわけ抗生物質耐性株によって引き起こされる微生物性角膜炎の症例において、細菌増殖を制御する方法を提供する。

【００２５】

何らかの微生物または病原体による感染症、例えばUS2004/0229802に記載のもの（とりわけ００２８～００３９段落参照）は、本発明にしたがって処置され得る。理解されるとおり、係る病原体は刺激、炎症、発赤、疼痛、組織損傷、および他の有害事象および症状を引き起こし得る。したがって、本発明の方法は、対象における感染症またはその症状（細菌性感染症、ウイルス性感染症、寄生虫性感染症または真菌性感染症を含む）を改善、処置、または予防するために使用することができ、該対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含む。好ましい態様において、該方法は眼感染症の改善、処置または予防用である。好ましい態様において、該方法は角膜炎（浸潤性角膜炎を含む）または角膜潰瘍の改善、処置または予防用である。本発明の処置により改善される他の眼疾患には、限定されないが、US2004/0229802に記載のもの（とりわけ００２５段落参照）が含まれる。コンタクトレンズ使用と関係する感染症も含まれる（例えば、コンタクトレンズ関連充血（ＣＬＡＲＥ）、コンタクトレンズ誘導性辺縁潰瘍（ＣＬＰＵ））。

【００２６】

他の態様において、本発明は対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含む、対象における細菌増殖を減少させる方法を提供する。他の態様において、本発明はＩＣＥ阻害剤と抗菌剤を共投与し、それによって対象における細菌増殖を減少させる方法を提供する。

【００２７】

他の態様において本発明は、対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含む、対象における眼の傷害、アレルギー、化学刺激または火傷を改善、処置または予防する方法を提供する。好ましい態様において本発明は、眼傷害の治癒の促進および改善された視覚の明瞭さを提供する。好ましい態様において眼傷害は、限定されないが、剥離、裂傷、擦過傷、外科手術による外傷、不慮の、または偶発的な外傷、および打撲を含む角膜傷害である。他の態様において本発明は、対象にＩＣＥを阻害する化合物を投与することを含む、ドライアイ（乾性角結膜炎）、シェーグレン症候群、眼の老化を改善、処置または予防する方法を提供する。他の態様において本発明は、感染症または炎症の副作用または眼外科手術に関連する疼痛を改善、処置または予防するために使用することができる。

【００２８】

本発明は、眼の表面組織の炎症または発赤の処置にとりわけ有用である。炎症と関連する眼傷害には、例えば、結膜炎（細菌性結膜炎、真菌性結膜炎またはウイルス性結膜炎）、ブドウ膜炎、角膜裏面沈着物、黄斑浮腫、内眼レンズ移植後の炎症反応および外科手術または眼傷害によって引き起こされた損傷が含まれる。他の態様において本発明は、これらの障害の改善、処置または予防方法を提供する。

【００２９】

したがって、本発明は眼の刺激、炎症、発赤、疼痛、組織損傷、および他の有害な症状の改善、処置または予防のために提供される。

【００３０】

化合物は、対象、例えば動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトにおいて、感染性疾患状態を含む疾患および障害を処置するために使用することができる。本発明の方法は動物園用、実験用および家畜用動物を含む動物用施設において使用することができる。したがって、動物を含む対象、例えば霊長類、げっ歯類、および鳥類（限定されないが、モルモット、ハムスター、スナネズミ、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、ブ

タ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、アカゲザル、サル、タマリンド、サル、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オラウータン、テナガザル、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、シカ、およびダチョウを含む）。

【００３１】

ＩＣＥを阻害する化合物を本発明の方法および組成物において使用することができる。かかる化合物には、ＩＣＥを選択的に阻害する化合物およびカスパーゼまたはＩＣＥ／ＣＥＤ－３ファミリーの１以上の酵素を阻害する化合物が含まれる。かかるＩＣＥ阻害剤には限定されないが、WO04/058718、WO04/002961、WO03/088917、WO03/068242、WO03/042169、WO98/16505、WO93/09135、WO00/55114、WO00/55127、WO00/61542、WO01/05772、WO01/10383、WO01/16093、WO01/42216、WO01/72707、WO01/90070、WO01/94351、WO02/094263、WO02/42278、WO03/106460、WO03/103677、WO03/104231、US6,184,210、US6,184,244、US6,187,771、US6,197,750、US6,242,422, April 2001 American Chemical Society （ACS） meeting in San Diego, California、USA.、WO02/22611、US2002/0058630、WO02/085899、WO95/35308、US5,716,929、WO97/22619、US6,204,261、WO99/47545およびWO01/90063に記載の化合物が含まれる（本明細書に記載のこれらの文献を、出典明示により本明細書の一部とする）。本発明の使用に好ましい化合物は、WO04/058718、WO04/002961、WO95/35308、US5,716,929、WO97/22619、US6,204,261、WO99/47545およびWO01/90063に記載されている。

【００３２】

構造の全ての同位体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体））形態、例えば各不斉中心についてＲおよびＳ立体配置、（Ｚ）および（Ｅ）二重結合異性体、および（Ｚ）および（Ｅ）立体配座異性体が含まれる。したがって、本発明の化合物の、１つの立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体）異性体混合物が、本発明の技術的範囲内である。特に言及がない限り、本発明の化合物の全ての互変異性型は、本発明の技術的範囲内である。さらに、特に言及がない限り、本明細書に記載の構造はまた、１以上の同位体に富む原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、上記構造を有する化合物は、重水素または三重水素による水素の置換、または１３Ｃ－または１４Ｃ－に富む炭素による炭素の置換を除き、本発明の技術的範囲内である。

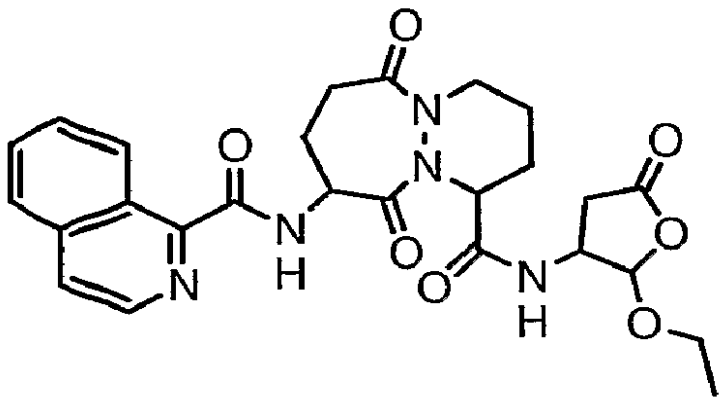
【００３３】

本発明に使用する化合物はまた、選択的生物学的特性を上昇させるために、好適な官能基を付加することによって修飾することができる。かかる修飾は当業者に既知であり、所望の生物学的系（例えば血管、リンパ管系、または中枢神経系）への生物学的的浸透を上昇させる、経口利用能を上昇させる、注射による投与を可能とするため溶解性を上昇させる、代謝を変化させる、および／または排泄速度を変化させるものが含まれる。

【００３４】

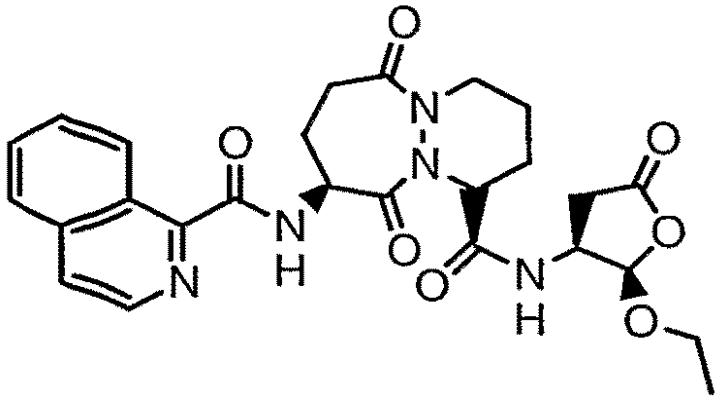
本発明のより好ましい化合物には：

【化１】



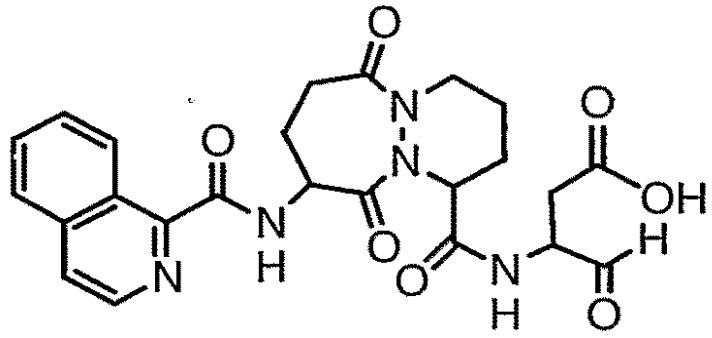
および

【化２】



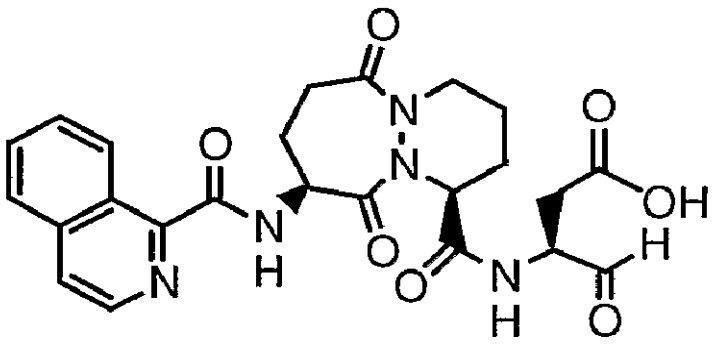
を含む、その各立体異性体；

【化３】



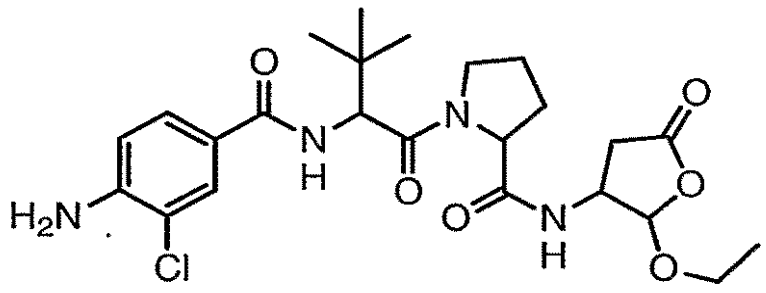
および

【化４】



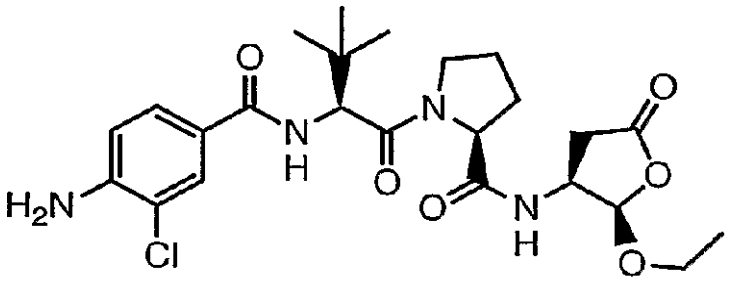
を含む、その各立体異性体；

【化５】



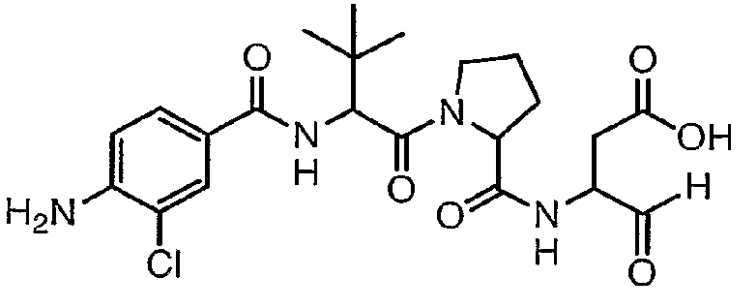
および

【化６】



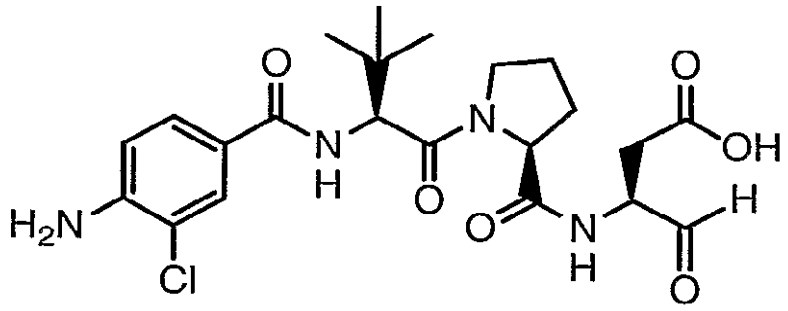
を含む、その各立体異性体；ならびに

【化７】



および

【化８】



を含む、その各立体異性体；
が含まれる。

【００３５】

本発明の化合物は、ＩＣＥを阻害しおよび／またはＩＬ－１、とりわけＩＬ－１βおよびＩＬ－１８レベルを減少させる。これらの化合物は、例えば、ＩＬ－１および／またはＩＬ－１８生産阻害、ＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８レベルの制御、および／またはＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８活性への影響の能力についてアッセイすることができる。各活性についてのアッセイは、当業者に既知であり、下記実施例において詳細に記載されている。したがって、これらの化合物は、本明細書に記載のＩＣＥおよび／またはＩＬ－１β介在性疾患における事象を標的化および阻害することができる。

【００３６】

本発明はまた、本明細書に記載の方法および当業者に既知の方法により、抗感染活性について化合物（ＩＣＥ阻害剤）をアッセイする方法を提供する。

【００３７】

本発明の医薬組成物および方法は、したがって、インビトロまたはインビボでＩＬ－１βレベルおよび／または活性を制御するのに有用である。したがって本発明の組成物および方法は、インビボでＩＬ－１βレベルを制御するのに、そして本明細書に記載の疾患、障害または効果を含む、ある状態の進行、重症度または影響を処置または減少させるために有用である。

【００３８】

他の態様において本発明は、上記本発明の化合物（ＩＣＥ阻害剤）または薬学的に許容されるその誘導体（例えば塩）、および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【００３９】

他の態様において、本発明の組成物はさらに、他の治療剤を含み得る。かかる薬剤には、限定されないが、組織プラスミノーゲンアクチベーターおよびストレプトキナーゼのような血栓溶解剤、抗炎症剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、成長因子、免疫調節剤（例えばブロピリミン、抗ヒトαインターフェロン抗体、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、メチオニンエンケファリン、インターフェロンα、インターフェロンα、ジエチルジチオカルバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソンおよびｒＥＰＯ）、プロスタグランジン、または抗血管増殖化合物が含まれる。他の薬剤には、限定されないが、下記の１以上が含まれる：さらなるＩＣＥ阻害剤、ＮＳＡＩＤ（例えばWO01/08689参照）、抗菌剤、抗細菌剤、抗炎症剤、および他の薬剤を、それらが本発明の目的と反しない限り、含む（限定されないが、US2004/0191332、とりわけ００４２－００５１段落およびWO01/08689に記載の薬剤を含む）。

【００４０】

有効成分として本発明の化合物のみを含む医薬組成物において、これらの組成物を投与する方法は、さらに対象に、本明細書に記載のもののようなさらなる薬剤を投与する工程

を含み得る。第２の薬剤を使用するとき、該第２の薬剤は別々の投与形態として、または本発明の化合物もしくは組成物との単一投与形態の一部として投与され得る。

【００４１】

“薬学的に許容される担体”との用語は、本発明の化合物と共に患者に投与することができ、かつその薬理活性を破壊しない無毒な担体を意味する。

【００４２】

これらの組成物において使用し得る薬学的に許容される担体には、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムのような緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素２ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれる。

【００４３】

上記組成物中に存在する化合物の量は、疾患の重症度において、またはＩＣＥ阻害、ＩＬ－１および／またはＩＬ－１８レベル、もしくはＩＬ－１および／またはＩＬ－１８活性において、検出可能な減少を引き起こすのに十分であるべきである。

【００４４】

本発明の薬学的に許容される塩をこれらの組成物において使用するとき、これらの塩は好ましくは無機または有機酸、または塩基に由来する。このような酸塩には、とりわけ下記が含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩。塩基性塩には、アンモニウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミンのような有機塩基との塩、およびアルギニン、リシンのようなアミノ酸との塩等が含まれる。

【００４５】

また、塩基性窒素含有基を、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような低級アルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩；デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような長鎖ハライド；臭素化ベンジルおよびフェネチルのようなアラルキルハライド等のような試薬で四級化することができる。したがって、水または油に溶解性もしくは分散性の生成物を得る。

【００４６】

好ましい態様において、本発明の化合物は、対象、例えば哺乳類、好ましくはヒトへの医薬投与用に製剤される。

【００４７】

かかる本発明の医薬組成物は、経口的に、非経腸的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経膣的にまたは埋め込み容器を介して投与することができる。“非経腸的”との用語は、本明細書において、皮下、静脈、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射ならびに輸液技術が含まれる。

好ましくは、組成物は眼への投与用に製剤される。

【００４８】

本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水または油懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当業者に既知の技術により、好適な分散剤または湿潤剤、および分散剤を使用して製剤することができる。

【００４９】

滅菌注射可能製剤はまた、無毒な、非経腸的に許容される希釈剤または溶媒、例えば１，３－ブタンジオール中の滅菌注射可能溶液または分散液であり得る。使用され得る許容されるビークルおよび溶媒は、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁用媒体として通常使用される。この目的のため、合成モノ－またはジ－グリセリドを含む任意の無菌固定油を使用することができる。オリーブ油およびヒマシ油、とりわけそれらのポリオキシエチル化されたもののような天然の薬学的に許容される油と同様、オレイン酸のような脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は注射液の製剤に有用である。これらの油溶液または懸濁液は、乳液および懸濁液を含む薬学的に許容される投与形態の製剤において一般的に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤のような、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含み得る。他の一般的に使用される界面活性剤、例えばＴｗｅｅｎ、Ｓｐａｎおよび他の乳化剤または薬学的に許容される固体、液体または他の投与形態の製造において一般的に使用されるバイオアベイラビリティー上昇剤も、製剤の目的で使用することができる。

【００５０】

固体担体が使用されるとき、製剤を錠剤化する、粉体またはペレット形態で硬ゼラチンカプセル中に詰める、またはトローチまたはロゼンジの形態とすることができる。固体担体の量は、例えば約２５ｍｇ～４００ｍｇで変化し得る。液体担体を使用するとき、製剤は、例えばシロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、滅菌注射可能溶液、例えばアンプルまたは非水性液体懸濁液の形態であり得る。組成物がカプセルの形態であるとき、任意の常套のカプセル化が好適であり、例えば硬ゼラチンカプセル殻中に上記担体を使用する。

【００５１】

シロップ製剤は液体担体、例えばエタノール、グリセリン、または水中の、香味剤または着色料との化合物の懸濁液または溶液からなる。エアロゾル製剤は液体担体、例えば水、エタノールまたはグリセリン中の化合物の溶液または懸濁液からなり；一方、パウダードライエアロゾルにおいて、製剤は例えば湿潤剤を含み得る。

【００５２】

本発明の製剤は、有効成分を、その１以上の許容される担体と共に、および所望により他の治療剤（複数も可）を含む。該担体は製剤中の他の有効成分と適合し、その受容者に有害でないとの意味において“許容される”べきである。

【００５３】

本発明の医薬組成物は、限定されないが、カプセル、錠剤、および水性懸濁液または溶液を含む任意の経口的に許容される投与形態において、経口的に投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される錠剤にはラクトースおよびコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤も、典型的には加えられる。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁液が経口的使用のために必要であるとき、有効成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望により、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も加えることができる。

【００５４】

あるいは、本発明の医薬組成物を経直腸投与のために座薬の形態で投与することができる。これらは、薬剤を、室温では固体であり、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬剤を放出する、好適な非刺激性の賦形剤と混合して製造することができる。かかる物質にはココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが含まれる。

【００５５】

本発明の医薬組成物はまた、眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む、とりわけ処置の標的に局所使用によって容易に到達可能である領域または臓器を含むとき、局所的に投与することができる。好適な局所製剤はこれらの領域または臓器の各々について、容易に製造される。

【００５６】

下部腸管についての局所投与は、直腸座薬製剤（上記参照）または好適なかん腸製剤で達成できる。局所用経皮パッチも使用することができる。

【００５７】

局所投与のため、医薬組成物を、１以上の担体に懸濁または溶解させた有効成分を含む好適な軟膏に製剤することができる。本発明の化合物の局所投与用担体には、限定されないが、鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。あるいは、医薬組成物を１以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた有効成分を含む好適なローションまたはクリームに製剤することができる。好適な担体には、限定されないが、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が含まれる。

【００５８】

眼用組成物において、担体は眼用に許容される、すなわち問題の濃度または量で眼組織に適合する物質であるべきである。かかる物質は眼組織と接触させたとき、顕著なまたは不適当な副作用を引き起こすことがない。かかる担体の例は当業者に既知である（例えばWO01/08689およびUS2004/0229802参照）。水性担体、とりわけ少なくとも５０重量％が水であるものが好ましい。

【００５９】

眼用組成物において、担体には薬学的内または眼科的に許容される成分、例えば張性（または等張性）調節剤、バッファー、粘性剤（例えば増粘剤）、滑沢剤、界面活性剤、保存剤、乳化剤、湿潤剤、増量剤（bodying agent）、チキソトロープ剤、保護剤および眼用組成物において典型的に使用されるその他の成分が含まれる。かかる担体および眼に許容される成分の例は当業者に既知である（例えば、WO01/08689、US2004/0198763、US2004/0191332、US2004/0191332およびUS2004/0229802参照、これらを参照により本明細書の一部とする）。

【００６０】

好ましくは、眼用組成物のｐＨは意図される対象の生理的範囲内である（例えば、約３、４または５から約７．５、８．５、または９、好ましくは約７、約７．５、または約８）。

【００６１】

本発明の眼用組成物は、眼への投与に好適な任意の形態、例えば溶液、懸濁液、軟膏、ゲル、および個体であり得る（例えばWO01/08689参照）。個体挿入および人工涙液が含まれる。

【００６２】

眼への使用のために、医薬組成物を、等張ｐＨ調節滅菌食塩水中の微粉懸濁液として、または好ましくは塩化ベンザルコニウムのような保存剤添加または無添加の等張ｐＨ調節滅菌食塩水中の溶液として製剤することができる。あるいは、眼への使用のために、医薬組成物をワセリンのような軟膏中で製剤することができる。１つの態様において、組成物は本明細書のとおりに製剤される。他の眼用製剤は、例えば U. S. Patent 6,645,994 および／またはU. S. Patent 6,630,473において見ることができる。

【００６３】

本発明の医薬組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与することができる。かかる組成物は医薬製剤の分野において既知の技術によって製造され、そしてベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティーを向上させるための吸収促

進剤、フルオロカーボン、および／または当業者に既知の他の常套の溶解剤または分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として製造することができる。

【００６４】

本発明の組成物はまた、キレート剤または捕捉成分または安定化剤を含み得る（例えばWO01/08689およびUS2004/0229802に記載のもの）。

【００６５】

本発明の組成物は常套の技術によって製造することができる。本発明の１つの態様は、ＩＣＥ阻害剤および担体（好ましくは滅菌精製水）を含み、かつ所望により本明細書に記載のさらなる薬剤の組合せを含む点眼組成物の製造法を提供する。眼軟膏はＩＣＥ阻害剤と基剤の組合せによって製造することができる（例えば、US2004/0198763参照）。

【００６６】

薬学的に許容される担体または希釈剤が混合される有効成分の量、投与経路、および他の既知の変更可能点によって決定されることは、当業者に理解される。

【００６７】

眼用および他の製剤の製造および投与の記述は、Remington：The Science and Practice of Pharmacy（旧Remington's Pharmaceutical Sciences）に見出される。

【００６８】

上記化合物および組成物はまた、ある感染性疾患に関する治療適用に有用である。

【００６９】

本発明の化合物はＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の放出を阻害し得、したがって本明細書に記載の疾患のいくつかの病態生理学的効果を阻害またはブロックするために有用であり得る。

【００７０】

本発明はまた、（１）細胞からのＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８放出を阻害すること、および／または（２）ヒトを含む動物におけるＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の過剰に高い組織レベルの不適当な、毒性または致死作用を予防することによって、ある疾患を処置するための治療法に関する。この方法は、哺乳類に、有効なＩＣＥ阻害量の１個以上のＩＣＥ／ＣＥＤ－３阻害剤を投与することを含む。この方法はまた、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症および寄生虫感染症を含むそれに影響されるある疾患の予防的処置または予防に使用することができる。本発明は、それを必要とするヒトを含む哺乳類に、かかる化合物の有効量（すなわち、治療上有効量）を投与することによる、これらの疾患の治療法を提供する。

【００７１】

化合物は、ＩＣＥを阻害することおよびＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の放出を阻害することまたはＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８レベルおよび活性、ならびにこれらの状況の各々においてＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の過剰レベルの病態生理学的作用を低下させることによって、ある疾患の抑制または治癒を直接促進し、そして正常機能の回復を促進する。併せて、これらの作用は感染疾患の処置におけるそれらの新規な使用と関連する。

【００７２】

ＩＣＥ阻害は当業者に既知の方法によって、そして本明細書により詳しく記載のとおりに測定することができる。

【００７３】

化合物は単球、マクロファージ、神経細胞、内皮細胞、上皮細胞、間葉細胞（例えば：繊維芽細胞、骨格筋細胞、平滑筋細胞、心筋細胞）および多くの他のタイプの細胞による、ＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の放出を阻害するのに有用であり得る。

【００７４】

“状態”または“状況”との用語は、対象において有害な生物学的結果をもたらす任意の疾患、障害、または影響を意味する。

【００７５】

患者の血中もしくは細胞中または細胞培養物（すなわち細胞内または細胞培養培地内）中のＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８タンパク質レベルは、例えばＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８と、あるいは活性ＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８の存在の結果物として生産されることが知られている他のタンパク質と免疫特異的に結合するアッセイによって測定することができる。かかる方法は当業者に既知である。例えば、使用することができる免疫アッセイには、限定されないが、競合および非競合アッセイ系、ウェスタンブロット、ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素免疫測定）、“サンドイッチ”イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降反応、ゲル内沈降反応、凝集アッセイ、補体捕捉アッセイ、免疫放射アッセイ、蛍光イムノアッセイ、タンパク質Ａイムノアッセイおよび標識化抗体でのＦＡＣＳ分析が含まれる。かかるアッセイは当業者に既知である（例えば、Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York参照、その全体を参照により本明細書の一部とする）。

【００７６】

競合的結合アッセイもＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８のレベルを測定するために使用することができる。競合的結合アッセイの１つの例は、ＩＬ－１βを発現している細胞由来の標識化タンパク質（例えば^{3}Ｈまたは^{125}Ｉ）と、抗ＩＬ－１β抗体との、大量の未標識化ＩＬ－１βの存在下でのインキュベーション、および標識化ＩＬ－１βと結合している抗ＩＬ－１β抗体の検出を含むラジオイムノアッセイである。特定の抗原についての所望の抗体の親和性および結合解離速度を、Scatchardプロット分析によるデータから決定することができる。２次抗体との競合も、ラジオイムノアッセイを使用して測定することができる。この場合、抗原を標識化化合物（例えば^{3}Ｈまたは^{125}Ｉ）と結合した所望の抗体と、大量の未標識化２次抗体の存在下でインキュベーションする。

【００７７】

ＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８レベルはまた、活性によってアッセイすることができ、例えば、ＩＬ－１βレベルを、ＩＬ－１または成長因子のようなサイトカインの生物活性レベルを検出することができる細胞株によってアッセイすることができる。１つの態様において、生物試料中の生物活性ＩＬ－１βのレベルを、イソプロピル－ｂ－Ｄ－チオガラクトピラノシドで遺伝子組み換えされた細胞株をインキュベートすることによって検出する。細胞株を試験される試料とインキュベートし、そして細胞株中の細胞死を、披験試料中の生物活性サイトカインまたは成長因子の指標である青色の強度を測定することによって観察する［また、ＴＮＦ観察に関して、例えば、X.-S. Liu, Burns 20（1）, pp. 40-44 （1994）参照］。

【００７８】

有効成分化合物の、１日当たり約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは１日当たり約０．５～約７５ｍｇ／ｋｇ体重、そして最も好ましくは１日当たり約１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重の投与量が、単独治療には有用である。約３００ｎＭ～３ｍＭ、好ましくは約3ｐＭ～約３００ｕＭのＩＣＥ阻害剤の濃度が局所製剤（例えば点眼薬）に有用である。かかる局所眼用製剤は、必要に応じて、好ましくは眼あたり約１～約１０滴の割合で、そして１日当たり約１～約１０回投与される。本発明の他の眼用製剤において、ＩＣＥ阻害剤は、少なくとも約０．００１％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）、少なくとも約０．０３％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）、少なくとも約０．１５％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）で、そしてand in an amount of no more than 約１０％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）以下、約３％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）以下、約１％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）以下、または約０．５％（ｗ／ｖまたはｗ／ｗ）以下の量で存在する。存在するとき、保存剤は、少なくとも約０．０００１ｗｔ％、約０．１ｗｔ％、約０．２ｗｔ％～約０．５ｗｔ％、約１ｗｔ％、または約２．５ｗｔ％の量で存在する。

【００７９】

典型的には、本発明の医薬組成物は１日当たり約１～５回投与され、または持続注入として投与される。かかる投与は、慢性または急性治療として使用することができる。単一投与形態を生産するための担体物質と組み合わせることができる有効成分の量は、処置さ

れる宿主および特定の投与形態に依存して変化する。典型的な製剤は、約５％～約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含む。好ましくは、かかる製剤は約２０％～約８０％の活性化合物を含む。

【００８０】

本発明の組成物が本発明の組成物と１個以上のさらなる治療剤との組合せを含むとき、該化合物およびさらなる薬剤のいずれもが単剤療法レジメにおいて通常投与される量の約１０％～約８０％の投与レベルで存在するべきである。

【００８１】

患者の状態の改善によって、本発明の化合物、組成物または組合せ剤の維持用量が、所望により投与され得る。その後、投与量または投与頻度、あるいはその両方を、症状の関数として、改善された状態が維持されるレベルへと減ずることができる。症状が所望のレベルへと軽減されたとき、処置をやめるべきである。患者は、しかしながら、なんらかの再発または疾患症状に基づき、長期の断続的な処置が必要であり得る。

【００８２】

任意の特定の患者についての具体的な投与量および処置レジメンは、具体的な使用される化合物、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組合せ、および処置医師の判断ならびに処置される具体的な疾患の重症度に依存することが理解されるべきである。活性成分の量はまた、組成物中の特定の化合物および存在するとき、他の治療剤に依存する。

【００８３】

したがって、対象における疾患を処置または予防する本発明の方法は、対象に本明細書に記載のいずれかの化合物、医薬組成物、または組合せ剤を投与することを含む。

【００８４】

好ましい態様において、本発明は上記疾患の１つを有する哺乳類（好ましくはヒト）の処置法であって、当該哺乳類に上記薬学的に許容される組成物を投与することを含んでなる方法を提供する。この態様において、患者が他の治療剤も投与されるとき、それは単一投与形態で、または別々の投与形態として、本発明の化合物と共に送達され得る。

【００８５】

別々の投与形態として投与されるとき、他の治療剤は本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物の投与の前に、同時に、または後に、投与され得る。

【００８６】

本発明はまた、本発明のおよび当業者に既知の方法により、抗感染活性について化合物（ＩＣＥ阻害剤）をアッセイするための方法を提供する。

【００８７】

本発明の疾患を処置するための化合物または組成物の同定法には、複数の化合物または組成物を、ある疾患の影響を改善する、および／または本発明のある疾患を有する患者の状態を改善するそれらの能力についてスクリーニングする方法が含まれる。本発明の１つの態様において、ハイスループットスクリーニングは、マイクロタイタープレート中の複数のウェルにおいて細胞を培養し、各ウェルに異なる化合物または組成物を加え、そして各細胞培養物中のＩＣＥ阻害および／またはＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８レベルおよび／または活性を、対照ウェル中の細胞培養物におけるレベルまたは活性と比較することによって達成され得る。本発明の工程との比較のために有用な対照には、化合物または組成物で処理されていない細胞または対象、およびＩＣＥ阻害または活性に影響がないことが知られている化合物または組成物で処理された細胞または対象が含まれる。

【００８８】

本発明の１つの態様において、ハイスループットスクリーニングは、細胞のプレートへの添加を含み、化合物または組成物の添加後のデータ収集および分析までの工程を、機械によって行うべく、自動化される。本発明の比較工程において有用である装置、例えば標識化物体（例えば放射線、蛍光または着色標識化物体）またはそれ自体検出可能である物体を検出することができる装置は、市販されておりおよび／または当業者に既知である。

したがって、本明細書に記載のある疾患を処置するために有用である本発明の化合物および組成物を、素早く、そして効果的にスクリーニングされ得る。

【００８９】

１つの態様は、感染疾患（または本明細書に記載の他の疾患または障害）を改善、処置または予防するための方法であって、感染細胞集団または細胞培養物をＩＣＥを阻害する化合物と接触させ、そして細胞集団または細胞培養物における感染の量をＩＣＥ阻害剤で処理されなかった細胞集団または細胞培養物における感染の量を比較することを含んでなる方法を提供する。

【００９０】

他の態様は、対象における感染疾患状態を改善、処置または予防するための化合物の同定法であって、WO04/058718、WO04/002961、WO03/088917、WO03/068242、WO03/042169、WO98/16505、WO93/09135、WO00/55114、WO00/55127、WO00/61542、WO01/05772、WO01/10383、WO01/16093、WO01/42216、WO01/72707、WO01/90070、WO01/94351、WO02/094263、WO02/42278、WO03/106460、WO03/103677、WO03/104231、US6,184,210、US6,184,244、US6,187,771、US6,197,750、US6,242, 422, April 2001 American Chemical Society （ACS） meeting in San Diego, California、USA.、WO02/22611、US2002/0058630、WO02/085899、WO95/35308、US5,716,929、WO97/22619、US6,204,261、WO99/47545およびWO01/90063のいずれかに記載のＩＣＥ阻害剤または該化合物を含む医薬組成物を投与すること、そして化合物処置前後の対象の感染性疾患状態を比較することを含んでなる方法を提供する。

【００９１】

本発明の他の態様は、本発明の処置において患者に使用するためのパッケージキットであって：各医薬成分の１つのまたは複数の医薬製剤；該医薬製剤を、貯蔵の間および投与前に格納しておく容器；および本発明の方法を効果的に実施するための方法で薬剤の投与を実施するための指示書を含んでなるキットを含む。典型的には、かかるキットは例えば、薬学的に許容される担体に（そして１または複数の医薬製剤中に）各ＩＣＥ阻害剤および所望によりさらなる薬剤、および同時または逐次投与のために記載された指示書を含む。キットはまた、固体形態のＩＣＥ阻害剤および薬学的に許容される担体ならびに医薬組成物の製造のために記載された指示書を含み得る。

【００９２】

他の態様において、自己投与のための１個以上の投与形態；該投与形態を、貯蔵の間および使用の前に格納しておく、好ましくは密封された容器手段；および薬剤投与を実施するための患者に対する指示書を含むパッケージキットが提供される。指示書は典型的には、パッケージ添付文書、ラベル、および／またはキットの他の要素上の文書化された指示書であり、そして投与形態（複数も可）は本明細書に記載のとおりである。各投与形態は、例えば、個々のセルまたはバブル中に他から独立した各投与形態を有する金属フォイル－プラスチックラミネートのシート中に、個々に格納され得、または投与形態はプラスチックボトル中のような１つの容器中に格納することができる。本キットはまた、典型的には、個々のキット要素、すなわち、投与形態、容器手段、および使用のために記載された指示書をパッケージするための手段を含む。各パッケージ手段は段ボール箱または紙箱、プラスチックまたはフォイルポーチ等の形態を取り得る。

【００９３】

本明細書に記載の全ての出願、特許および参考文献を、参照により本明細書の一部とする。

【００９４】

本発明をより十分に理解するために、下記製造および試験例を記載する。これらの例は説明のみの目的であり、いかなる方法においても本発明の技術的範囲を制限するものではない。

【実施例】

【００９５】

実施例１　動物感染

８週齢のメスＢ６マウス（The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME）をこれらの実験において使用した。麻酔した各マウスの左角膜を滅菌２５　５／８ゲージ針を使用して、立体顕微鏡下で３本の平行な１ｍｍの切り傷付けた。傷付けた角膜を、１．０×１０^{6} ＣＦＵ／μｌのP. aeruginosa（ＡＴＣＣ株１９６６０または臨床分離株１０２５またはシプロフロキサシン耐性１９６６０株）で、既出のとおり５μｌの用量で局所的にチャレンジした（Kwon and Hazlett, 1997）。眼を感染後（ｐ．ｉ．）１日、および下記時点で、全マウスが同様に感染しているかを確認するため、そして疾患の経過を観察するため、肉眼により試験した。全動物を人道的に、そして実験における動物の使用および処置に関する眼科と視覚に関する研究会議の決議を十分に遵守して処置した。

【００９６】

実施例２　細菌株

P. aeruginosa株１９６６０を標準実験株として使用し、Ｂ６マウスモデルにおいて再生産可能な角膜病変を生み出した（Kernacki et al., 2000; Rudner et al., 2000）。P. aeruginosa株１０２５（ＫＥＩ－１０２５）を１９９９に、ヒト細菌性角膜炎症例から、Kresge Eye Institute, Detroit, MIで単離した。実験室由来のシプロフロキサシン耐性変異株を、野生型P. aeruginosa株１９６６０をシプロフロキサシン含有Luria-Bertani（LB）肉汁で連続的に継代培養することにより発現させて、シプロフロキサシン耐性を得る（Sanchez et al., 2002）。シプロフロキサシン耐性P. aeruginosa株は、親株と比較したとき、インビトロでのバクテリア殺傷に必要なシプロフロキサシンの最小阻害濃度（ＭＩＣ）において１００倍増加を示した（０．２５ｍｇ／ｍｌ対２５ｍｇ／ｍｌ）。シプロフロキサシン耐性変異株（P.aeruginosa１９６６０）の毒性は、親株と比較して、この変異体のインビトロ生産の間に減少したが、これは特別ではなく、以前に報告されている（Bjorkman et al., 1998）。

【００９７】

実施例３　ＩＣＥ阻害剤製剤

本実験において使用されるＩＣＥ阻害剤は、他の非ＩＣＥカスパーゼに対してＩＣＥの強力な阻害（Ｋｉ＝０．８ｎＭ）および＞１００倍の選択性を示す。ＩＣＥ阻害剤（３００ｐＭ）を有するまたは有さないビークル（ＰＢＳ）の４つの符号化され、かつ盲検化した製剤を、結膜下および局所投与について試験した。全製剤は、他に処置していないマウスにおいて眼に無毒であることが判っており、そして細菌を殺傷する直接的な能力（インビトロ）を有しなかった。

【００９８】

実施例４　処置スケジュール

Ｂ６マウス（ｎ＝５／群）に、感染１８時間後、５□□１の濃度６００□ＭのＩＣＥ阻害剤またはプラセボを結膜下注射し、次いでＤ（ＩＣＥ阻害剤）またはＣ（プラセボ）＋／－シプロフロキサシン（Ciloxan; Alcon, Ft. Worth, TX）の局所投与を感染１８時間後に開始し、その後７日間３ｘ／日行った。感染１８時間後でのＩＣＥ阻害剤治療の開始は、より臨床的に関連するデータを提供するための実験的な試験をするために選択された。さらに、この時点から、患者がかすみ、不快感および疼痛のような眼症状に気づき、そして治療を求めることが予期された。

【００９９】

実施例５　臨床試験

マウス（ｎ＝５／群）を色分けし、そしてP. aeruginosa感染後の疾患の重症度を評価するために、感染後１、３、５および７日目に２人の独立した観察者が盲検的方法で試験した。眼疾患を等級分けし、そして臨床スコアを下記確立された基準を使用して表現した（Hazlett et al., 1987）：０、濁っていないまたは瞳孔を部分的に覆うわずかな濁り；＋１、前部を十分に覆うわずかな混り；＋２、瞳孔を部分的にまたは完全に覆う濃い混り；＋３、前部を覆う濃い混り；そして＋４、角膜せん孔。

【０１００】

実施例６　組織病理学

組織病理学的試験のために、ＩＣＥ阻害剤またはプラセボ＋／－シプロフロキサシン処置マウス由来の眼（ｎ＝３／群）を感染後７日目に摘出した。既出のとおり眼をＰＢＳ中に浸し、すすぎ、四酸化オスミウム、２．５％グルタルアルデヒド、および０．２ＭのSorensonリン酸バッファー（ｐＨ７．４）を、１：１：１の比率で含む定着剤中に、４℃にて３時間おいた。眼を１．５時間後に新鮮な定着剤へと移し、次いで等級エタノール中で脱水し、Epon-araldite中に包埋し、切片を切り、修飾Richardson染色剤で染色し、そして撮影した（Hazlett et al., 2000）。

【０１０１】

実施例７　ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）活性の測定

試料を、既出のとおり、ＭＰＯ活性について測定した（Williams et al., 1982）。ＩＣＥ阻害剤またはプラセボ＋／－シプロフロキサシン処置マウス由来の角膜（ｎ＝５／群）を感染後７日目に収集し、そして１ｍｌのヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド（ＨＴＡＢ）バッファー（５０ｍＭリン酸バッファー中の０．５％ＨＴＡＢ、ｐＨ６．０）中でホモジナイズした。試料を３回の凍結－解凍サイクルに供し、次いで１４，０００ｒｐｍで２０分間遠心分離した。上清を、０．１６７ｍｇ／ｍｌの塩酸Ｏ－ジアニシジンおよび０．０００５％過酸化水素を含む５０ｍＭリン酸バッファー（ｐＨ６．０）と、１：３０の比率で、全体で３ｍｌの体積となるように混合した。４６０ｎｍでの吸収の変化を５分間、継続的に観察した。結果はＭＰＯ／角膜の単位として表した。ＭＰＯ活性の１単位は、約２．０×１０^{5}　ＰＭＮ細胞と対応する（Williams et al., 1982）。

【０１０２】

実施例８　角膜における生存細菌の定量

感染後７日目に、ＩＣＥ阻害剤またはプラセボ＋／－シプロフロキサシン処置マウス由来の角膜（ｎ＝５／群）を収集し、そして生存細菌の数を測定した。これのため、個々の角膜を滅菌ＰＢＳ中でホモジナイズし、そして連続希釈のアリコート（１００μｌ）を、３連で、Pseudomonas分離寒天（Difco, Detroit, MI）プレートに播種した。プレートを２４時間、３７℃にてインキュベートした。結果をＣＦＵ／角膜±ＳＥＭの対数として表した。

【０１０３】

実施例９　角膜ホモジネートにおけるサイトカインタンパク質の定量

ＩＬ－１βおよびＭＩＰ－２のタンパク質レベルを、ＩＣＥ阻害剤またはプラセボ＋／－シプロフロキサシン処置マウスにおいて、ＥＬＩＳＡキット（R & D Systems, Minneapolis, MN）を使用して、製造業者の指示に従って試験した。角膜（ｎ＝５／群）を感染後７日目に除去し、そして即座に－７０℃にて貯蔵した。分析の前に、個々の角膜を０．１％Ｔｗｅｅｎ２０－ＰＢＳ中に、ガラスKontes乳鉢（Fisher, Itasca, IL）を使用してホモジナイズし、５０００×ｇで１０分間、４℃にて遠心分離し、そして上清を、ＩＬ－１βおよびＭＩＰ－２タンパク質を定量するために使用した。結果を、ｐｇ／ｍｌとして報告する。

【０１０４】

実施例１０　統計分析

群内での臨床スコアにおける時間での変化を、ランクについて変法の、Friedman２方向分析により試験した。各実験時点でのＩＣＥ阻害剤とプラセボ処置Ｂ６マウスの間の臨床スコアにおける差異を、Mann-Whitney U検定により検定した。対応のない、両側スチューデント－ｔ検定を使用して、処置群と対照群とのＭＰＯアッセイ、細菌数およびＥＬＩＳＡ分析のデータについての統計学的有意性を決定した。平均差はｐ□０．０５で有意であると見なした。実験は再現性を確認するため少なくとも２回繰り返した。１つの実験に由来する代表的データを示す。

【０１０５】

実施例１１　結果

ＩＣＥ阻害剤処置マウスは、ビークル処置マウスと比較して、感染後３日目（Ｐ＝０．０１２）、５日目（Ｐ＝０．００７）および７日目（Ｐ＝０．００７）で、疾患重症度に

おいて顕著な低下を示した。ＩＣＥ阻害剤とシプロフロキサシンの組合せ治療はまた、ビークルおよびシプロフロキサシン処置群と比較して、感染後５日目（Ｐ＝０．０５０）および７日目（Ｐ＝０．０４７）で、顕著に低い臨床スコアをもたらした。有意差はまた、ＩＣＥ阻害剤＋シプロフロキサシン処置群を除き、時間と共に群内での臨床スコアにおいて観察された（ビークル、Ｐ＝０．０００１；ビークル＋シプロフロキサシン、Ｐ＝０．００９；ＩＣＥ阻害剤、Ｐ＝０．００１４；ＩＣＥ阻害剤＋シプロフロキサシン、Ｐ＝０．７７）。

【０１０６】

ＩＣＥ阻害剤処置マウスにおいて、疾患の重症度における有意な減少が、ビークル処置マウスと比較して、感染後３日目（Ｐ＝０．００７）、５日目（Ｐ＝０．０１５）および７日目（Ｐ＝０．００７）（P. aeruginosa KEI-1025）で見出された。P. aeruginosa株１９６６０感染角膜におけるＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシンでの処置と同様に、この群（ＫＥＩ－１０２５で感染）はまた、ビークル＋シプロフロキサシン処置角膜と比較して、Ｂ＋Ｄおよびシプロフロキサシン処置角膜において、感染後３日目（Ｐ＝０．００７）、５日目（Ｐ＝０．０１５）および７日目（Ｐ＝０．０３１）で、顕著に低下した臨床スコアを示した。時間と共に群内での臨床スコアはまた、有意に異なった（ビークル、Ｐ＝０．０００１；ビークル＋シプロフロキサシン、Ｐ＝０．０４；ＩＣＥ阻害剤、Ｐ＝０．０００２；ＩＣＥ阻害剤＋シプロフロキサシン、Ｐ＝０．０４）。

【０１０７】

P. aeruginosa（１９６６０）のシプロフロキサシン耐性株に感染した角膜のＩＣＥ阻害剤での処置は、ビークル処置マウスと比較して、感染後３日目（Ｐ＝０．０３）、５日目（Ｐ＝０．０３）および７日目（Ｐ＝０．００７）で、有意に低い臨床スコアを示した。同様に、感染後３日目（Ｐ＝０．０３）、５日目（Ｐ＝０．０３）および７日目（Ｐ＝０．００７）日目での有意に低い臨床スコアが、ビークルおよびシプロフロキサシン処置群と比較して、ＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシン処置群において観察された。ＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシン処置マウスはＩＣＥ阻害剤対ビークル処置マウスと同様の臨床スコアを示し、この株のインビボでのシプロフロキサシンに対する耐性を確認した。臨床スコアは、時間と共にビークル（ｐ＝０．０１）およびＩＣＥ阻害剤（ｐ＝０．００２）処置群において有意に異なった。臨床スコアにおける差は、時間と共に、ビークル＋シプロフロキサシンまたはＩＣＥ阻害剤＋シプロフロキサシン処置群において観察されなかった。

【０１０８】

感染後７日目でのＩＣＥ阻害剤対ビークル処置群における細隙灯顕微鏡検査により、臨床スコアを確認した。ＩＣＥ阻害剤処置角膜において、主に瞳孔の中心角膜に局在する細胞内浸潤が顕著に少ないことが観察された。下角膜領域において見られる混濁は、前房に重力沈降された(gravity settled)浸潤細胞のためである。これとは逆に、ビークルで処置された全てのマウスはせん孔した角膜を示した。ＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシン処置角膜における細隙灯顕微鏡検査は、角膜および前房において重度の細胞浸潤を示すビークルおよびシプロフロキサシン処置角膜と比較して、わずかな角膜混濁を示した。

【０１０９】

ＩＣＥ阻害剤処置後の眼の組織病理試験は、最小前房炎症細胞反応を有する角膜間質において細胞浸潤の顕著な減少を示した。これとは逆に、ビークル処置Ｂ６マウスは、角膜において、重度の細胞浸潤を示し、上皮の完全な削剥、中心間質分解、重度の浮腫および重度の前房炎症細胞反応を伴った。ＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシンで処置した角膜は、前房において重度の炎症性細胞浸潤および角膜上皮との接着を示すビークルおよびシプロフロキサシンで処置された典型的な眼と比較して、角膜上皮に沿って、そして前房においてごくわずかな炎症細胞を示した。

【０１１０】

ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）活性を、ＩＣＥ阻害剤対ビークル処置マウスの角膜における感染後７日目でのＰＭＮ浸潤を定量するためにアッセイした。ＩＣＥ阻害剤処置

マウスは、ビークル処置マウスと比較して、有意に低い（Ｐ＝０．０４）ＰＭＮの数を示した。同様に、ＩＣＥ阻害剤＋シプロフロキサシン対ビークル＋シプロフロキサシン処置マウスにおいて、ＭＰＯ活性は角膜において、感染後７日目で有意に減少した（Ｐ＝０．００２４）。角膜あたりのＭＰＯ活性の単位（±ＳＥＭ）を示し得る。

【０１１１】

生存細菌プレート数を、感染後７日目で、ＩＣＥ阻害剤対ビークル処置群由来の角膜において（ｎ＝５／群）測定した。ＩＣＥ阻害剤処置群の角膜における生存細菌の数の有意な減少（Ｐ＝０．０２）が、プラセボ処置群と比較したとき見出された。細菌コロニーをＩＣＥ阻害剤とシプロフロキサシンおよびビークルとシプロフロキサシン処置群由来の角膜において、感染後７日目で、プレート数から単離しなかった。角膜当たりの生存細菌のｌｏｇ１０数の平均（±ＳＥＭ）を示し得る。

【０１１２】

ＩＣＥ阻害剤対ビークル処置群におけるＩＬ－１βおよびＭＩＰ－２のタンパク質レベルを、感染後７日目で、ＥＬＩＳＡ分析を使用して測定した。ＩＬ－１β（Ｐ＝０．０２３）およびＭＩＰ－２（Ｐ＝０．０１２）の有意に低いタンパク質レベルが、ビークル処置群と比較してＩＣＥ阻害剤群において検出された。おそらく感染症の除去により前炎症性刺激を減少させるため、シプロフロキサシン処置が顕著にＩＬ－１βおよびＭＩＰ－２の両方のレベルを減少させた。それにもかかわらず、ＩＣＥ阻害剤およびシプロフロキサシン処置群において、ＩＬ－１β（Ｐ＝０．０３６）およびＭＩＰ－２（Ｐ＝０．０４）のタンパク質レベルはまた、ビークルおよびシプロフロキサシン処置群と比較して、さらに、かつ有意に、減少した。

【０１１３】

実施例１２　ＩＣＥ阻害

化合物を、当業者に既知の方法により、ＩＣＥ阻害の能力について試験することができる（例えば、本明細書に記載の文献を参照）。

【０１１４】

参考文献

Akita, K., Ohtsuki, T., Nukada, Y., Tanimoto, T., Namba, M., Okura, T., Takakura-Yamamoto, R., Torigoe, K., Gu, Y., Su, M. S., Fujii, M., Satoh-Itoh, M., Yamamoto, K., Kohno, K., Ikeda, M. and Kurimoto, M. (1997). Involvement of caspase-1 and caspase-3 in the production and processing of mature human interleukin 18 in monocytic THP.1 cells. J Biol Chem, 272, 26595-26603.

Barr, J. T., Zadnik, K., Wilson, B. S., Edrington, T. B., Everett, D. F., Fink, B. A., Shovlin, J. P., Weissman, B. A., Siegmund, K. and Gordon, M. O. (2000). Factors associated with corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. Cornea, 19, 501-507.

Baum, J. and Barza, M. (2000). The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. Cornea, 19, 659-672.

Bjorkman, J., Hughes, D. and Andersson, D. I. (1998). Virulence of antibiotic-resistant Salmonella typhimurium. Proc Natl Acad Sci U S A, 95, 3949-3953.

Bresnihan, B., Alvaro-Gracia, J. M., Cobby, M., Doherty, M., Domljan, Z., Emery, P., Nuki, G., Pavelka, K., Rau, R., Rozman, B., Watt, I., Williams, B., Aitchison, R., McCabe, D. and Musikic, P. (1998). Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum, 41, 2196-2204.

Chaudhry, N. A., Flynn, H. W., Jr., Murray, T. G., Tabandeh, H., Mello, M. O., Jr. and Miller, D. (1999). Emerging ciprofloxacin-resistant Pseudomonas aeruginosa. Am J Ophthalmol, 128, 509-510.

Dart, J. K. and Seal, D. V. (1988). Pathogenesis and therapy of Pseudomonas aeruginosa keratitis. Eye, 2 Suppl, S46-55.

Engel, L. S., Hill, J. M., Moreau, J. M., Green, L. C., Hobden, J. A. and O'Call aghan, R. J. (1998). Pseudomonas aeruginosa protease IV produces corneal damage and contributes to bacterial virulence. Invest Ophthalmol Vis Sci, 39, 662-665.
Fantuzzi, G., Ku, G., Harding, M. W., Livingston, D. J., Sipe, J. D., Kuida, K., Flavell, R. A. and Dinarello, C. A. (1997). Response to local inflammation of I L-1 beta-converting enzyme- deficient mice. J Immunol, 158, 1818-1824.
Garg, P., Sharma, S. and Rao, G. N. (1999). Ciprofloxacin-resistant Pseudomonas keratitis. Ophthalmology, 106, 1319-1323.
Guzek, J. P., Chacko, D., Kettering, J. D., Wessels, I. F. and Aprecio, R. M. (1 994). Comparison of topical ciprofloxacin to conventional antibiotic therapy in the treatment of experimental Pseudomonas aeruginosa keratitis. Cornea, 13, 500-504.

【０１１５】

Hazlett, L. D. (2002). Pathogenic mechanisms of P. aeruginosa keratitis: a revie w of the role of T cells, Langerhans cells, PMN, and cytokines. DNA Cell Biol, 2 1, 383-390.
Hazlett, L. D., McClellan, S., Kwon, B. and Barrett, R. (2000). Increased severi ty of Pseudomonas aeruginosa corneal infection in strains of mice designated as Th1 versus Th2 responsive. Invest Ophthalmol Vis Sci, 41, 805-810.
Hazlett, L. D., Moon, M. M., Strejc, M. and Berk, R. S. (1987). Evidence for N-a cetylmannosamine as an ocular receptor for P. aeruginosa adherence to scarified cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci, 28, 1978-1985.
Hobden, J. A., Engel, L. S., Hill, J. M., Callegan, M. C. and O'Callaghan, R. J. (1993). Prednisolone acetate or prednisolone phosphate concurrently administere d with ciprofloxacin for the therapy of experimental Pseudomonas aeruginosa kera titis. Curr Eye Res, 12, 469-473.
Hobden, J. A., O'Callaghan, R. J., Hill, J. M., Hagenah, M., Insler, M. S. and R eidy, J. J. (1992). Ciprofloxacin and prednisolone therapy for experimental Pseu domonas keratitis. Curr Eye Res, 11, 259-265.
Huang, X., McClellan, S. A., Barrett, R. P. and Hazlett, L. D. (2002). IL-18 con tributes to host resistance against infection with Pseudomonas aeruginosa throug h induction of IFN-gamma production. J Immunol, 168, 5756-5763.
Kernacki, K. A., Barrett, R. P., Hobden, J. A. and Hazlett, L. D. (2000). Macrop hage inflammatory protein-2 is a mediator of polymorphonuclear neutrophil influx in ocular bacterial infection. J Immunol, 164, 1037-1045.
Kernacki, K. A., Hobden, J. A., Hazlett, L. D., Fridman, R. and Berk, R. S. (199 5). In vivo bacterial protease production during Pseudomonas aeruginosa corneal infection. Invest Ophthalmol Vis Sci, 36, 1371-1378.
Kowalski, R. P., Pandya, A. N., Karenchak, L. M., Romanowski, E. G., Husted, R. C., Ritterband, D. C., Shah, M. K. and Gordon, Y. J. (2001). An in vitro resista nce study of levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using keratitis isolates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa. Ophthalmology, 108, 1826-1 829.

【０１１６】

G. Ku, A. Qadri and John C.R. Randle, (2001a) Interleukin-1β converting enzyme (caspase-1) inhibition with VX-765 reduces inflammation and cytokine levels in murine oxazolone-induced dermatitis. J.Invest. Dermatol. June issue, poster 856.
Ku, G., Qadri, A., and J.C.R. Randle (2001b) Interleukin-1β converting enzyme (ICE; caspase-1) inhibition with VX-765 reduces inflammation and cytokine levels in murine dermatitis and arthritis models.

Kuida, K., Lippke, J. A., Ku, G., Harding, M. W., Livingston, D. J., Su, M. S. and Flavell, R. A. (1995). Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. Science, 267, 2000-2003.
Kunimoto, D. Y., Sharma, S., Garg, P. and Rao, G. N. (1999). In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. Ophthalmology, 106, 80-85.
Kwon, B. and Hazlett, L. D. (1997). Association of CD4+ T cell-dependent keratitis with genetic susceptibility to Pseudomonas aeruginosa ocular infection. J Immunol, 159, 6283-6290.
Laibson, P. R. (1972). Cornea and sclera. Arch Ophthalmol, 88, 553-574.
Landman, D., Quale, J. M., Mayorga, D., Adedeji, A., Vangala, K., Ravishankar, J., Flores, C. and Brooks, S. (2002). Citywide clonal outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. Arch Intern Med, 162, 1515-1520.
Leibowitz, H. M. (1991). Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. Am J Ophthalmol, 112, 34S-47S.
Leibowitz, H. M., Bartlett, J. D., Rich, R., McQuirter, H., Stewart, R. and Assil, K. (1996). Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. Arch Ophthalmol, 114, 933-937.
Li, P., Allen, H., Banerjee, S., Franklin, S., Herzog, L., Johnston, C., McDowell, J., Paskind, M., Rodman, L., Salfeld, J. and et al. (1995). Mice deficient in IL-1 beta-converting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. Cell, 80, 401-411.
Liesegang, T. J. (1997). Contact lens-related microbial keratitis: Part I: Epidemiology. Cornea, 16, 125-131.

【０１１７】

McClellan, S. A., Huang, X., Barrett, R. P., van Rooijen, N. and Hazlett, L. D. (2003). Macrophages restrict Pseudomonas aeruginosa growth, regulate polymorphonuclear neutrophil influx, and balance pro- and anti-inflammatory cytokines in BALB/c mice. J Immunol, 170, 5219-5227.
Mohler, K. M., Torrance, D. S., Smith, C. A., Goodwin, R. G., Stremler, K. E., Fung, V. P., Madani, H. and Widmer, M. B. (1993). Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J Immunol, 151, 1548-1561.
Nuki, G., Bresnihan, B., Bear, M. B. and McCabe, D. (2002). Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 46, 2838-2846.
Parks, D. J., Abrams, D. A., Sarfarazi, F. A. and Katz, H. R. (1993). Comparison of topical ciprofloxacin to conventional antibiotic therapy in the treatment of ulcerative keratitis. Am J Ophthalmol, 115, 471-477.
Phillips, K., Arffa, R., Cintron, C., Rose, J., Miller, D., Kublin, C. L. and Kenyon, K. R. (1983). Effects of prednisolone and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration, and neovascularization. Arch Ophthalmol, 101, 640-643.
Poggio, E. C., Glynn, R. J., Schein, O. D., Seddon, J. M., Shannon, M. J., Scardino, V. A. and Kenyon, K. R. (1989). The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. N Engl J Med, 321, 779-783.

Rudner, X. L., Kernacki, K. A., Barrett, R. P. and Hazlett, L. D. (2000). Prolonged elevation of IL-1 in Pseudomonas aeruginosa ocular infection regulates macrophage-inflammatory protein-2 production, polymorphonuclear neutrophil persistence, and corneal perforation. J Immunol, 164, 6576-6582.
Sanchez, P., Linares, J. F., Ruiz-Diez, B., Campanario, E., Navas, A., Baquero, F. and Martinez, J. L. (2002). Fitness of in vitro selected Pseudomonas aeruginosa nalB and nfxB multidrug resistant mutants. J Antimicrob Chemother, 50, 657-664.

【０１１８】

Schein, O. D., Glynn, R. J., Poggio, E. C., Seddon, J. M. and Kenyon, K. R. (1989). The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. A case-control study. Microbial Keratitis Study Group. N Engl J Med, 321, 773-778.
Schein, O. D. and Poggio, E. C. (1990). Ulcerative keratitis in contact lens wearers. Incidence and risk factors. Cornea, 9 Suppl 1, S55-58; discussion S62-53.
Singh, G. (1985). Corticosteroids in corneal endothelial wound healing. Ann Ophthalmol, 17, 238-243.
Steuhl, K. P., Doring, G., Henni, A., Thiel, H. J. and Botzenhart, K. (1987). Relevance of host-derived and bacterial factors in Pseudomonas aeruginosa corneal infections. Invest Ophthalmol Vis Sci, 28, 1559-1568.
Steuhl, K. P., Doring, G. and Thiel, H. J. (1989). [The significance of bacterial and host factors in corneal infections caused by Pseudomonas aeruginosa]. Fortschr Ophthalmol, 86, 283-286.
Thakur, A., Xue, M., Stapleton, F., Lloyd, A. R., Wakefield, D. and Willcox, M. D. (2002). Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines correlates with outcome of acute experimental Pseudomonas aeruginosa keratitis. Infect Immun, 70, 2187-2197.
van Deventer, S. J. (1999). Anti-TNF antibody treatment of Crohn's disease. Ann Rheum Dis, 58 Suppl 1, I114-120.
Waterbury, L., Kunysz, E. A. and Beuerman, R. (1987). Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. J Ocul Pharmacol, 3, 43-54.
Wilhelmus, K. R. (2002). Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. Ophthalmology, 109, 835-842; quiz 843.
Williams, R. N., Paterson, C. A., Eakins, K. E. and Bhattacherjee, P. (1982). Quantification of ocular inflammation: evaluation of polymorphonuclear leucocyte infiltration by measuring myeloperoxidase activity. Curr Eye Res, 2, 465-470.
Xue, M. L., Thakur, A., Willcox, M. D., Zhu, H., Lloyd, A. R. and Wakefield, D. (2003a). Role and regulation of CXC-chemokines in acute experimental keratitis. Exp Eye Res, 76, 221-231.
Xue, M. L., Wakefield, D., Willcox, M. D., Lloyd, A. R., Di Girolamo, N., Cole, N. and Thakur, A. (2003b). Regulation of MMPs and TIMPs by IL-1beta during corneal ulceration and infection. Invest Ophthalmol Vis Sci, 44, 2020-2025.

【０１１９】

本明細書に記載の文献は、参照により本明細書の一部とする。

【０１２０】

本発明の多くの態様を記載したが、我々の基礎的な実施例が変化して本発明の化合物および方法を利用する他の態様を提供することができることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、実施例により記載された具体的な態様によるよりもむしろ、添付の特許請求の範囲に定義されていることが理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/00 A61K31/551 A61K31/4025 A61K31/4015 A61K38/05
A61K38/06 A61P31/00 A61P33/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/90063 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; WANNAMAKER, MARION; DAVIES, ROBER) 29 November 2001 (2001-11-29) cited in the application page 10 - page 12 page 14, line 18 - page 15, line 3 page 15, line 26 - page 16, line 4 page 17, line 8 - page 18, line 3 page 22, line 1 - line 12 -/—	1-15, 18-26

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

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 April 2005	18/04/2005

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040345

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 204 261 B1 (BATCHELOR MARK JAMES ET AL) 20 March 2001 (2001-03-20) cited in the application column 202, line 28 - column 203 column 206, line 48 - line 51 column 207, line 14 - line 17 column 207, line 26 compounds 412, 550q, see column 55 columns 143,144 column 293 column 421 claims 29,33 example 5	1-17, 20-26
X	WO 02/085899 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; DIU-HERCEND, ANITA; GOLEC, JULIAN) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application page 11 page 30, line 27 page 31, line 22 - page 32, line 8 page 33, line 9 - line 28 page 38, line 24 page 39, line 15 - line 22 page 40, line 12 - line 16 page 42, line 1 - line 3 page 42, line 26 claims 12,13,22,24	1-15, 20-26
P,X	WO 2004/026406 A (ALCON, INC; GAMACHE, DANIEL, A) 1 April 2004 (2004-04-01) page 5, line 5 page 8, paragraph 3	1-17, 20-26
P,X	WO 2004/073614 A (COMBINATORX, INCORPORATED; JOST-PRICE, EDWARD, ROYDON; BRASHER, BRADLE) 2 September 2004 (2004-09-02) page 7, line 11 page 8, line 28 - page 9, line 25 page 63, line 2 claims 27,53	1,2,6, 8-17, 20-26
P,X	THAKUR ARCHANA ET AL: "Caspase-1 inhibitor reduces severity of Pseudomonas aeruginosa keratitis in mice" IOVS, vol. 45, no. 9, September 2004 (2004-09), pages 3177-3184, XP009045936 the whole document -/--	1-26

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040345

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THAKUR A ET AL: "FURTHER STUDIES OF P. AERUGINOSA CORNEAL INFECTION IN CASPASE - 1 DEFICIENT MICE" ARVO ANNUAL MEETING ABSTRACT SEARCH AND PROGRAM PLANNER, vol. 2003, 2003, page Abstract No. 3238, XP009045937 & ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY; FORT LAUDERDALE, FL, USA; MAY 04-08, 2003 the whole document	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/040345

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0190063	A	29-11-2001	AU	6477001 A	03-12-2001
			CA	2379972 A1	29-11-2001
			EP	1286989 A2	05-03-2003
			EP	1396492 A1	10-03-2004
			JP	2003534320 T	18-11-2003
			MX	PA02000751 A	22-07-2002
			NO	20020287 A	19-03-2002
			NZ	516703 A	30-07-2004
			SK	1022002 A3	02-07-2002
			TR	200200769 T1	23-09-2002
			WO	0190063 A2	29-11-2001
			US	2002013278 A1	31-01-2002
			ZA	200200610 A	23-01-2003
US 6204261	B1	20-03-2001	US	5985863 A	16-11-1999
			US	5874424 A	23-02-1999
			US	6008217 A	28-12-1999
			AU	735075 B2	28-06-2001
			AU	1522297 A	14-07-1997
			BG	102624 A	30-09-1999
			BR	9612258 A	13-07-1999
			CA	2239904 A1	26-06-1997
			CN	1229412 A	22-09-1999
			CZ	9801906 A3	14-10-1998
			EP	0869967 A2	14-10-1998
			HU	9902707 A2	29-11-1999
			IN	182290 A1	06-03-1999
			JP	2002507961 T	12-03-2002
			JP	2003137896 A	14-05-2003
			NO	982597 A	12-08-1998
			NZ	326610 A	25-08-2000
			NZ	518094 A	30-01-2004
			PL	328527 A1	01-02-1999
			SK	84298 A3	10-03-1999
			TR	200201216 T2	23-09-2002
			TR	200201217 T2	23-12-2002
			TR	200201218 T2	21-08-2002
			US	2003225269 A1	04-12-2003
			WO	9722619 A2	26-06-1997
			US	6258948 B1	10-07-2001
			US	6423840 B1	23-07-2002
			TW	541309 B	11-07-2003
			ZA	9610798 A	07-07-1997
WO 02085899	A	31-10-2002	CA	2443600 A1	31-10-2002
			EP	1381602 A1	21-01-2004
			JP	2004527548 T	09-09-2004
			MX	PA03009647 A	29-01-2004
			WO	02085899 A1	31-10-2002
			US	2003096737 A1	22-05-2003
WO 2004026406	A	01-04-2004	AU	2003278727 A1	08-04-2004
			WO	2004026406 A1	01-04-2004
			US	2004058875 A1	25-03-2004
WO 2004073614	A	02-09-2004	US	2004224876 A1	11-11-2004
			WO	2004073614 A2	02-09-2004
			AU	2003299196 A1	23-04-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/040345

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004073614 A		WO 2004030618 A2	15-04-2004
		US 2004220153 A1	04-11-2004
		US 2004229849 A1	18-11-2004
		WO 2005027839 A2	31-03-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/040345

Box 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

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 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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/551	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/551	
Ａ６１Ｋ　31/4025	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4025	
Ａ６１Ｋ　31/40	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/40	
Ｃ０７Ｄ 487/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04　１５１	
Ｃ０７Ｄ 405/12	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/12	
Ｃ０７Ｄ 207/09	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	207/09	

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

(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(72)発明者　ランドル,　ジョン　シー.　アール.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４４５,　ブルックリン,　ウインザー　ロード　７３
(72)発明者　クー,　ジョージ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１８０３,　バーリントン,　ワード　ストリート　６
(72)発明者　ハズレット,　リンダ
アメリカ合衆国　ミシガン　４８２３０,　グロス　ポイント,　バルフォア　ロード　１０２５

Ｆターム(参考)　4C050 AA01 BB08 CC11 EE02 FF03 GG03 GG04 HH02 HH04
4C063 AA01 BB09 CC73 DD03 EE01
4C069 AA17 BB02 BB34 BD05
4C084 AA17 MA58 NA14 ZA33 ZB33 ZB35 ZB37
4C086 AA01 AA02 BC07 CB11 GA02 GA07 MA01 MA02 MA04 MA58
NA14 ZA33 ZB33 ZB35 ZB37 ZC20