

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年11月19日(19.11.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/139470 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4178 (2006.01)	A61P 1/12 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)	A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)	A61P 3/02 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)	A61P 13/02 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)	A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)	A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)	A61P 25/04 (2006.01)
A61K 35/36 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)	A61P 25/20 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)

1 Kanagawa (JP). 株式会社 Argenes (Argenes, Inc.) [JP/JP]; 〒1050001 東京都港区虎ノ門 1-16-4 アーバン虎ノ門ビル8F Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西岡 久寿樹(NISHIOKA Kusuiki) [JP/JP]; 〒1500012 東京都渋谷区広尾 4-1-5-802 Tokyo (JP). 岡寛(OKA Hiroshi) [JP/JP]; 〒2250011 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 4-1-2-103 Kanagawa (JP). 野原 里枝子(NOHARA Rieko) [JP/JP]; 〒1060045 東京都港区麻布十番一丁目8番7号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/059075

(22) 国際出願日: 2009年5月15日(15.05.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-130140 2008年5月16日(16.05.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人聖マリアンナ医科大学(ST. MARIANNA UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE) [JP/JP]; 〒2168511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

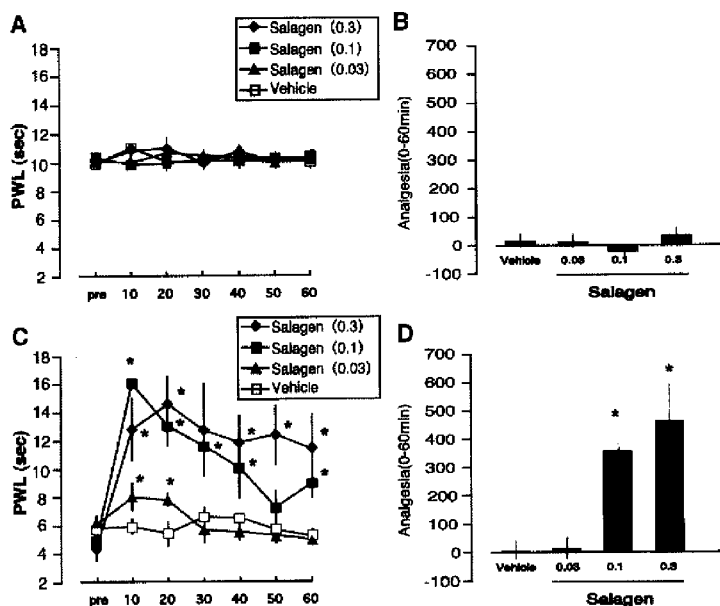
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF FIBROMYALGIA

(54) 発明の名称: 線維筋痛症治療用医薬組成物

[図3]



(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition for the treatment of fibromyalgia, which comprises pilocarpine or a pharmacologically acceptable salt thereof. The pharmaceutical composition can be used as a novel therapeutic agent for fibromyalgia.

(57) 要約: 本発明は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する、線維筋痛症治療用医薬組成物を提供する。これにより、線維筋痛症の新たな治療薬が提供される。



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：線維筋痛症治療用医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、線維筋痛症治療用医薬組成物などに関する。

背景技術

[0002] 線維筋痛症（Fibromyalgia syndrome；FMS）は原因不明の疼痛性疾患であり、日本では約200万人の患者が存在する。この病気の最大の特徴は、痛み等の自覚症状があるのに通常の検査では異常が見られないことである。そのため、確定的な診断が困難であり、治療ができない、あるいは病気として認められないといった状況に陥ることがある。

[0003] 線維筋痛症の診断は、1990年に発表された米国リウマチ学会（ACR）のFMS分類基準を参考にした方法で行われる（非特許文献1）。その概略を述べると、1）全身性の疼痛が3ヶ月以上持続すること、2）通常の検査で異常が認められないこと、3）所定の18箇所の圧痛点のうち4kg以下の圧力で11箇所以上に疼痛が存在すること、が診断項目に挙げられている。また、FIQ（Fibromyalgia Impact Questionnaire）と呼ばれる指標を用いて病勢を評価することも行われている。

[0004] 線維筋痛症が呈する症状としては、疼痛症状、身体症状、神経症状及び精神的症状が挙げられる。疼痛症状の具体的態様としては、こわばり感、関節・筋肉の痛み、目の奥の痛み、口腔の痛み、頭痛等が挙げられる。また、身体症状としては、不眠、疲労感、倦怠感、乾燥性角結膜炎（ドライアイ）、口腔乾燥症、頻尿、下痢便秘、腸炎、間質性膀胱炎、月経困難、生理不順等が挙げられる。また、神経症状としては、四肢の感覚障害、しびれ、めまい、耳鳴り、胃部不快感等が挙げられる。また、精神的症状としては、不安感、焦燥感、抑うつ、睡眠障害、集中力・注意力の低下等が挙げられる。このように線維筋痛症は痛み以外にも多彩な症状を呈する。

[0005] 線維筋痛症の治療薬としては、抗うつ剤、精神安定剤、および抗炎症剤（

痛み止め）等が挙げられる。しかしながら、これらの治療薬には治療効果の点で改善の余地があった。

先行技術文献

非特許文献

- [0006] 非特許文献1: Wolfe F. et al., Arthritis Rheum, Feb. 1990, 33 (2), 160-172

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] このような状況の下、線維筋痛症の新たな治療薬が求められていた。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含む医薬組成物が線維筋痛症の治療に有用であること等の知見に基づき完成された。

- [0009] すなわち、本発明は、以下の線維筋痛症治療用医薬組成物等を提供する。

（１）ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する、線維筋痛症治療用医薬組成物。

（２）薬理的に許容される塩が塩酸ピロカルピンである、上記（１）に記載の組成物。

（３）さらに、ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの成分を含有する、上記（１）または（２）に記載の組成物。

（４）線維筋痛症治療用医薬組成物を製造するための、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩の使用。

（５）ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチ

リン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とを組み合わせる、線維筋痛症治療用医薬組成物。

(6) ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物の投与患者を対象とする、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する線維筋痛症治療用医薬組成物。

(7) ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む組成物と、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物とを含む、線維筋痛症治療用キット。

(8) ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を投与することを含む、線維筋痛症の治療方法。

(9) 薬理的に許容される塩が塩酸ピロカルピンである、上記(8)に記載の方法。

(10) さらに、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つを投与する、上記(8)または(9)に記載の方法。

発明の効果

[0010] 本発明により、線維筋痛症治療用医薬組成物等が提供される。本発明の組成物等は線維筋痛症の治療などに有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]口の乾燥症状に関する質問票である（実施例2）。

[図2]眼・鼻・皮膚・膣の乾燥症状に関する質問票である（実施例2）。

[図3]塩酸ピロカルピンの鎮痛効果を示すグラフである（実施例3）。データは、平均値±S. E. M（n=4~9）で示した。* p<0. 05（vehicle群と比較）。 A：コントロール群（非ストレス処置）における塩酸ピロカルピン（サラジェン（商品名））（0.3、0.1、0.01mg/kg、経口投与）の鎮痛効果の時間変化を示すグラフである。 B：コントロール群における塩酸ピロカルピン（サラジェン（商品名））（0.3、0.1、0.01mg/kg、経口投与）の用量依存的鎮痛効果を示すグラフである（データはAUCで示した）。 C：ICSモデル群（ストレス処置）における塩酸ピロカルピン（サラジェン（商品名））（0.3、0.1、0.01mg/kg、経口投与）の鎮痛効果の時間変化を示すグラフである。 D：ICSモデル群における塩酸ピロカルピン（サラジェン（商品名））（0.3、0.1、0.01mg/kg、経口投与）の用量依存的鎮痛効果を示すグラフである（データはAUCで示した）。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

なお、本明細書において引用された全ての刊行物、例えば先行技術文献、及び公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込まれる。また、本明細書は、本願の優先権主張の基礎となる日本国特許出願である特願2008-130140号の特許請求の範囲、明細書、および図面の開示内容を包含する。

[0013] 1. 本発明の概要

本発明の線維筋痛症治療用医薬組成物は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する。好ましくは、薬理的に許容される塩は塩酸ピロカルピンである。塩酸ピロカルピンは、ムスカリン受容体を刺激する作用を有すること、頭頸部の放射線治療にともなう口腔乾燥症やシェグレー症候群患者の口腔乾燥症などを改善することなどが知られている。本発明者らが塩酸ピロカルピンを線維筋痛症の患者に投与したところ、痛み、口腔乾燥症状

、乾燥性角結膜炎、間質性膀胱炎、および過敏性腸炎などからなる少なくとも1つの症状が緩和した。このことから、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含む組成物が線維筋痛症の治療に有用であることがわかった。本発明の組成物は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩に加えて、さらに、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有するのが好ましい。

[0014] 2. 線維筋痛症

線維筋痛症は、その発症機序がよく分かっていないだけでなく、その治療方法も確立されていない。これは、線維筋痛症は疼痛症状以外にも様々な症状（身体症状、神経症状、および精神的症状など）を呈することに起因する。すなわち、線維筋痛症は、原因不明の疼痛性疾患であり、疼痛症状、身体症状、神経症状及び精神的症状を呈する。疼痛症状の具体的態様としては、こわばり感、関節・筋肉の痛み、目の奥の痛み、口腔の痛み、頭痛等が挙げられる。また、身体症状としては、不眠、疲労感、倦怠感、乾燥性角結膜炎（ドライアイ）、口腔乾燥症、頻尿、下痢便秘、腸炎、間質性膀胱炎、月経困難、生理不順等が挙げられる。また、神経症状としては、四肢の感覚障害、しびれ、めまい、耳鳴り、胃部不快感等が挙げられる。また、精神的症状としては、不安感、焦燥感、抑うつ、睡眠障害、集中力・注意力の低下等が挙げられる。このように線維筋痛症は痛み以外にも多彩な症状を呈する。

[0015] 線維筋痛症の診断は、例えば、1990年に発表された米国リウマチ学会（ACR）のFMS分類基準を参考にした方法で行う（Wolfe F. et al., Arthritis Rheum, Feb. 1990, 33 (2), 160-172）。具体的には、1）全身性の疼痛が3ヶ月以上持続すること、2）通常の検査で異常が認められないこと、および、3）所定の18箇所の圧痛点のうち4 kg以下の圧力で11箇所以上に疼痛が存在すること、を診断項目として挙げることができる。

[0016] 3. ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩

ピロカルピンの化学名は（3 S, 4 R）－3－エチル－4－（1－メチル－1 H－イミダゾール－5－イルメチル）－4, 5－ジヒドロフラン－2（3 H）オンである。ピロカルピンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩もしくは硝酸塩など）、または有機酸塩（酢酸塩もしくはメタンスルホン酸塩）などが挙げられる。好ましくは、無機酸塩（塩酸塩もしくは硝酸塩など）であり、さらに好ましくは、塩酸塩である。

[0017] ピロカルピンは、常法にしたがって製造することができる。ピロカルピンの製造方法は、例えば、An improved synthesis of pilocarpine, J. I. DeGraw, Tetrahedron Vol. 28, Issue 4, 1972などに記載されている。

[0018] ピロカルピンの薬理的に許容される塩も、常法にしたがって製造してもよいし、市販のものを入手するようにしても良い。市販のものとしては、例えば、Sigma-Aldrich社の、ピロカルピン塩酸塩およびピロカルピン硝酸塩などがある。

[0019] このようにして入手したピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩は、下記のような本発明の線維筋痛症治療用医薬組成物などの有効成分となる。

[0020] 4. 医薬組成物

本発明の線維筋痛症治療用医薬組成物は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する。また、本発明は、線維筋痛症治療用医薬組成物を製造するための、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩の使用を含む。本発明の好ましい態様の医薬組成物を線維筋痛症患者に投与することにより、疼痛症状（こわばり感、関節・筋肉の痛み、目の奥の痛み、口腔の痛みおよび頭痛等）、身体症状（不眠、疲労感、倦怠感、乾燥性角結膜炎（ドライアイ）、口腔乾燥症、頻尿、下痢便秘、腸炎、間質性膀胱炎、月経困難、および生理不順等）、神経症状（四肢の感覚障害、しびれ、めまい、耳鳴り、および胃部不快感等）、ならびに精神的症状（不安感、焦燥感、抑うつ、睡眠障害、および集中力・注意力の低下等）からなる群から選択される

少なくとも1つの症状を緩和させることができる。さらに好ましくは、痛み、口腔乾燥症状、乾燥性角結膜炎、間質性膀胱炎、および過敏性腸炎などからなる少なくとも1つの症状を緩和させることができる。

[0021] 本発明の医薬組成物は、経口投与および非経口投与のいずれの剤形でもよい。好ましくは、経口投与である。

[0022] これらの剤形は常法にしたがって製剤化することができ、医薬的に許容される担体や添加物を含むものであってもよい。このような担体及び添加物として、水、医薬的に許容される有機溶剤、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサンタンガム、アラビアゴム、カゼイン、寒天、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、医薬添加物として許容される界面活性剤等が挙げられる。

[0023] 上記添加物は、本発明の医薬組成物の剤型に応じて上記の中から単独で又は適宜組み合わせて選ばれる。剤形としては、経口投与の場合は、錠剤、カプセル剤、細粒剤、粉末剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤等として、または適当な剤型により投与が可能である。非経口投与の場合は、注射剤等が挙げられる。注射剤型の場合は、例えば点滴等の静脈内注射等により全身又は局部的に投与することができる。

[0024] ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する医薬組成物として、市販製剤を使用することもできる。市販製剤としては、サラジェン錠（商品名、有効成分：塩酸ピロカルピン、キッセイ薬品工業株式会社）等を挙げることができる。

[0025] ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、年齢、性別、症状、投与経路、投与回数、および剤型によって異なる。投与量は、例えば

成人(60kg)の場合、1日当たり0.1mg～1000mg、1mg～100mg、または2.5mg～60mg(例えば、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、または60mg)などである。投与方法は、患者の年齢、症状により適宜選択する。投与は、例えば1日当たり、1回または2～4回に分けてもよい。

[0026] また、本発明の医薬組成物は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩に加えて、さらに、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有しても良い。ここで、「含有」とは、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とを同一製剤とすることを意味する。

[0027] あるいは、本発明の医薬組成物は、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とを組み合わせるものでも良い。ここで、「組み合わせる」とは、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とを別製剤とすることを意味する。ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミト

リプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から少なくとも2つの成分を選択する場合、それらの成分は同一製剤であってもよいし、別製剤であってもよい。好ましくは、別製剤である。

[0028] あるいは、本発明の医薬組成物は、ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物の投与患者を対象とする、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬組成物であっても良い。

[0029] ガバペンチンの化学名は（1-アミノメチルシクロヘキシル）酢酸である。ガバペンチンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられる。ガバペンチンまたはその薬理的に許容される塩は常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。市販のものとしては、ガバペン錠（商品名、有効成分：ガバペンチン、ファイザー株式会社）などが挙げられる。

[0030] プリギャバリンの化学名は（S）-3-（アミノメチル）-5-メチルヘキサン酸である。プリギャバリンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられる。プリギャバリンまたはその薬理的に許容される塩は常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。市販のものとしては、Lyrica（商品名、有効成分：プリギャバリン、ファイザー株式会社）などが挙げられる。

- [0031] ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。市販のものとしては、ノイロトロピン錠（商品名、有効成分：ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、日本臓器製薬株式会社）などが挙げられる。
- [0032] クロナゼパムまたはその薬理的に許容される塩は、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。クロナゼパムの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられる。市販のものとしては、リボトリール（商品名、有効成分：クロナゼパム、中外製薬株式会社）などが挙げられる。
- [0033] ミルナシプランは、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。ミルナシプランの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられ、より具体的には、塩酸ミルナシプランなどが挙げられる。市販のものとしては、トレドミン（商品名、有効成分：塩酸ミルナシプラン、旭化成ファーマ株式会社）などが挙げられる。
- [0034] パロキセチンは、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。パロキセチンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられ、より具体的には、パロキセチン塩酸塩などが挙げられる。市販のものとしては、パキシル（商品名、有効成分：パロキセチン塩酸塩水和物、グラクソ・スミスクライン株式会社）などが挙げられる。

- [0035] アミトリプチリンは、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。アミトリプチリンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられ、より具体的には、アミトリプチン塩酸塩などが挙げられる。市販のものとしては、トリプタノール（商品名、有効成分：アミトリプチン塩酸塩、万有製薬株式会社）などが挙げられる。
- [0036] ミアンセリンは、常法にしたがって製造しても良いし、市販のものを入手するようにしても良い。ミアンセリンの薬理的に許容される塩としては、特に限定されないが、無機酸塩（塩酸塩、硫酸塩など）、無機塩基塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）、および有機酸塩（酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メシル酸塩など）などが挙げられ、より具体的には、塩酸ミアンセリンなどが挙げられる。市販のものとしては、テトラミド錠（商品名、有効成分：塩酸ミアンセリン、日本オルガノン株式会社）などが挙げられる。
- [0037] ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、若しくはミアンセリン、またはそれらの薬理的に許容される塩を併用する場合、その投与量は、年齢、性別、症状、投与経路、投与回数、剤型によって異なる。ガバペンチンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり1mg～360g、10mg～36g、または50mg～7200mgなどである。プレギャバリンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.2mg～60g、2mg～6g、または10mg～1200mgなどである。ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の投与量は、ノイロトロピン錠(商品名)の場合、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.1ノイロトロピン単位～3200ノイロトロピン単位、1ノイロトロピン単位～320ノイロトロピン単位、または4ノイロトロピン単位～64ノイロトロピン単位など

である。クロナゼパムまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.005mg~600mg、0.05mg~60mg、または0.25mg~12mgなどである。ミルナシプランまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.3mg~10g、3mg~1g、または15mg~200mgなどである。パロキセチンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.1mg~4g、1mg~400mg、または5mg~80mgなどである。アミトリプチリンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.1mg~30g、1mg~3g、または5mg~600mgなどである。ミアンセリンまたはその薬理的に許容される塩の投与量は、例えば成人(60kg)の場合、1日当たり0.3mg~6g、3mg~600mg、または15mg~120mgなどである。投与方法は、患者の年齢、症状により適宜選択する。投与は、例えば1日当たり、1回または2~4回に分けてもよい。

[0038] ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分の投与量は、特に限定されず、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩の約0.001~10000倍（重量比）、または約0.003~5000倍（重量比）などである。

[0039] ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とが別製剤の場合、これらの製剤は、同時に投与しても良いし、いずれか一方を先に、他方を後に投与するようにしても良い。

[0040] この他、本発明の医薬組成物と併用可能な薬剤としては、線維筋痛症の治療のために処方され得る薬剤を挙げることができる。そのような薬剤としては、マイスリー錠（商品名、有効成分：ゾルピデム酒石酸塩、アステラス製

薬株式会社)、ガスター錠(商品名、有効成分:ファモチジン、アステラス製薬株式会社)、デパス錠(商品名、有効成分:エチゾラム、田辺三菱製薬株式会社)などを具体的に挙げるができる。

[0041] 5. キット

本発明の線維筋痛症治療用キットは、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する組成物と、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物とを含む。

本発明のキットは、上記組成物の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、上記組成物を併用するための、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記医薬組成物についての説明を参照して記載することができる。

[0042] 6. 治療方法

本発明は、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を投与することを含む、線維筋痛症の治療方法を含む。この場合、薬理的に許容される塩を塩酸ピロカルピンとするのが好ましい。また、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩に加え、さらに、ガバペンチン、プレギヤバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を投与するのが好ましい。本発明の線維筋痛症の治療方法において、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩などの投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記医薬組成物についての記載を参照することができる。

[0043] 本発明の好ましい態様の治療方法を線維筋痛症患者に施すことにより、疼痛症状(こわばり感、関節・筋肉の痛み、目の奥の痛み、口腔の痛みおよび頭痛等)、身体症状(不眠、疲労感、倦怠感、乾燥性角結膜炎(ドライアイ

）、口腔乾燥症、頻尿、下痢便秘、腸炎、間質性膀胱炎、月経困難、および生理不順等）、神経症状（四肢の感覚障害、しびれ、めまい、耳鳴り、および胃部不快感等）、ならびに精神的症状（不安感、焦燥感、抑うつ、睡眠障害、および集中力・注意力の低下等）からなる群から選択される少なくとも1つの症状を緩和させることができる。さらに好ましくは、痛み、口腔乾燥症状、乾燥性角結膜炎、間質性膀胱炎、および過敏性腸炎などからなる少なくとも1つの症状を緩和させることができる。

[0044] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例

[0045] [実施例 1]

アメリカリウマチ学会の診断基準（Wolfe F. et al., Arthritis Rheum, Feb. 1990, 33 (2), 160-172）を満たす線維筋痛症患者22人（男性2人、女性20人）にキッセイ薬品工業株式会社製のサラジェン錠5mg（商品名）（有効成分：塩酸ピロカルピン）を所定期間投与し、その効果を確認した。投与した22例のうち4例を具体的に下記に示す。

[0046] 1. 線維筋痛症患者A（52歳、女性）

サラジェン錠5mg（商品名）の投与前、患者には、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、過敏性腸炎、および間質性膀胱炎の各症状がみられた。

患者には、サラジェン錠5mg（商品名）を1日2錠、投与した（10mg／日）。尚、この患者は、サラジェン錠5mgに加え、トレドミン錠25（商品名）、ガバペン錠200mg（商品名）、およびリボトリール錠1mg（商品名）を投与した。一日あたりの投与量は、それぞれ、次の通りである。

トレドミン錠25（商品名）：1日3錠（75mg／日）

ガバペン錠200mg（商品名）：1日5錠（1000mg／日）

リボトリール錠1mg（商品名）：1日1錠（1mg／日）

サラジェン錠5mg（商品名）の投与開始から14日後に患者を診察したと

ころ、口腔乾燥症と過敏性腸炎の各症状に改善が見られた。具体的には、口腔乾燥症が改善し食べ物が食べやすくなった。また、過敏性腸炎が改善し下痢が少なくなった。

[0047] 2. 線維筋痛症患者B (52歳、女性)

サラジェン錠5mg (商品名) の投与前、この患者には、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、および皮膚乾燥症の各症状がみられた。

この患者には、サラジェン錠5mg (商品名) を1日半錠、取ってもらった(2.5mg/日)。尚、この患者には、サラジェン錠5mg (商品名) を半錠(2.5mg)に加え、ガパペン錠200mg (商品名)、マイスリー錠5mg (商品名)、およびガスター錠10mg (商品名) を投与した、一日の投与量は、それぞれ、次の通りである。

ガパペン錠200mg (商品名) : 1日3錠 (600mg/日)

マイスリー錠5mg (商品名) : 1日1錠 (5mg/日)

ガスター錠10mg (商品名) : 1日2錠 (20mg/日)

サラジェン錠 (商品名) の投与開始から28日後にこの患者を診察したところ、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、および過敏性腸炎の各症状に改善が見られた。具体的には、乾燥性角結膜炎が改善し頻回の点眼が1日1回ですむようになった。また、口腔乾燥症が改善し唾液が口角から流れるぐらいでるようになった。さらに、皮膚乾燥症が改善し皮膚がしっとりするようになったためヒルドイド (商品名) を皮膚に塗布する必要がなくなった。

[0048] 3. 線維筋痛症患者C (71歳、女性)

サラジェン錠5mg (商品名) の投与前、この患者には、全身の痛み、乾燥性角結膜炎、および口腔乾燥症の各症状が見られた。

この患者には、サラジェン錠5mg (商品名) を1日1錠とってもらった(5mg/日)。

サラジェン錠5mg (商品名) の投与開始から28日後にこの患者を診察したところ、乾燥性角結膜炎、および口腔乾燥症の各症状に改善が見られた。一方、全身の痛みは改善しなかった。

[0049] 4. 線維筋痛症患者D（29歳、女性）

サラジェン錠5mg（商品名）の投与前、この患者には、疼痛症状に加えて、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、過敏性腸炎および間質性膀胱炎の各症状が見られた。

この患者には、サラジェン錠5mg（商品名）を1日2錠とってもらった（10mg/日）。尚、この患者には、サラジェン錠5mg（商品名）に加え、トレドミン錠25（商品名）、ガパペン錠200mg（商品名）、およびデパス錠0.5mg（商品名）を投与した、一日の投与量は、それぞれ、次の通りである。

トレドミン錠25（商品名）：1日2錠（50mg/日）

ガパペン錠300mg（商品名）：1日4錠（1200mg/日）

デパス錠0.5mg（商品名）：1日1錠（0.5mg/日）

サラジェン錠5mg（商品名）の投与開始から14日後に患者を診察したところ、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、過敏性腸炎、および間質性膀胱炎の各症状に改善が見られた。具体的には、乾燥性角結膜炎が改善し点眼の回数が減った。また、過敏性腸炎が改善しお腹の痛みがなくなった。さらに、間質性膀胱炎が改善し、排尿時の痛みがなくなり、排尿回数も減った。

[0050] 上記のように、塩酸ピロカルピンを線維筋痛症患者に投与することで、痛み、口腔乾燥症状、乾燥性角結膜炎、または間質性膀胱炎などのうち少なくとも1つの症状を改善できることがわかった。

[0051] 尚、サラジェン錠5mg（商品名）を投与した22例（男性2例、女性20例）の概略は次の通りである。

有効：6例（6例中4例は上に示した。）

無効で中止：7例

副作用で中止：2例（発汗著明：1例、発疹：1例）

効果判定中：7例

[0052] [実施例2]

アメリカリウマチ学会の診断基準（Wolfe F. et al., Arthritis Rheum, F

eb. 1990, 33 (2), 160-172) を満たす以下の線維筋痛症患者にキッセイ薬品工業株式会社製のサラジェン錠 5 m g (商品名) (有効成分: 塩酸ピロカルピン) を所定期間投与し、その効果を確認した。

[0053] 線維筋痛症患者E (54歳、女性)

サラジェン錠 5 m g (商品名) の投与前に、図1の「口の乾燥症状に関する質問票」および図2の「眼・鼻・皮膚・膣の乾燥症状に関する質問票」の各質問について、この患者に回答してもらった。具体的には、各質問について、「全くない」から「非常に強い」の間に引いた線 (長さ: 95 mm) 上で現在の状態を示す位置にタテ線を引いてもらうことにより、回答してもらった。質問票を回収後、「全くない」から現在の状態を示す位置に引いてもらったタテ線までの長さ (mm) を各回答について測定し、その測定結果を、下記表1に示した。表1に示すように、この患者には、サラジェン錠 5 m g の投与前に、疼痛症状に加えて、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、および皮膚乾燥症などの各症状が見られた。

そこで、この患者には、サラジェン錠 5 m g (商品名) を1日2錠とってもらった (10 mg/日)。尚、この患者には、サラジェン錠 5 m g (商品名) に加え、デパス (商品名)、モービック (商品名)、ガバペン (商品名) およびノイロトロピン (商品名) を投与した、一日の投与量は、それぞれ、次の通りである。

デパス (商品名) : 1日1錠 (0.5 m g/日)

モービック (商品名) : 1日1錠 (10 m g/日)

ガバペン (商品名) : 1日1錠 (300 m g/日)

ノイロトロピン (商品名) : 1日4錠 (16単位/日)

サラジェン錠 5 m g (商品名) の投与開始から7日後に患者に、再び、図1の「口の乾燥症状に関する質問票」および図2の「眼・鼻・皮膚・膣の乾燥症状に関する質問票」の各質問に再び回答してもらった。その回答結果を、下記表1に併記する。また、表1には、投与前の数値を投与後の数値で割って求めた値を改善率として併記した。表1に示すように、サラジェン錠 5 m

g（商品名）の投与前と投与後の患者の状態を比較したところ、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、および皮膚乾燥症などの各症状に改善が見られた。

[0054] [表1]

質問	投与前	投与後	改善率
口の中がカラカラしている感じ	83	47	1.77
口の中がネバネバしている感じ	85	57	1.49
口が渇いて水を飲みたい感じ	87	45	1.93
せんべい、食パンなど乾いた食べ物が口の中に引っかかる	88	63	1.40
水を飲まないと話を続けにくい	86	44	1.95
口が渇いて睡眠中に目が覚める	70	40	1.75
眼がゴロゴロしたり、痛くなったりする	86	73	1.18
鼻が乾いている	72	64	1.13
皮膚が乾燥してカサカサしている	73	72	1.01
痰が喀出しにくい	73	50	1.46

全くない - 非常に強い: 0-95

単位: mm

[0055] [実施例 3]

I. 方法

1. 実験動物および実験環境

実験には全て、6～14週齢のC57BL/6J雄性マウスを使用した。マウスは、恒温(24±2℃)、恒湿(55±5%)の部屋で明/暗12時間（明8時～20時）にて飼育し、一般実験用の固形飼料(MF, オリエンタル、東京)および飲用水を自由に摂取させた。

実験環境としては研究室の一室を使用し、恒温(24±2℃)、恒湿(55±5%)の状態で行った。実験に使用するマウスは実験開始24時間前までに部屋に運び入れ、実験まで明/暗12時間（明8時～20時）にて飼育し、一般実験用の固形飼料(MF, オリエンタル、東京)および飲料水を自由に摂取させた。

また、実験は午前10時から午後5時の間に行った。薬物投与実験は、ICSス

ストレスによる疼痛過敏が安定して持続している、ストレス終了後5日目から14日目の間に行った。

すべての実験は、長崎大学動物実験指針ならびに疼痛実験に対する国際委員会で定める方法に準じて行った（動物実験許可番号：0706130596）。

[0056] 2. 薬物投与

塩酸ピロカルピン錠（サラジェン（商品名））は、キッセイ薬品工業株式会社のものを使用した。また、塩酸ピロカルピンは和光から購入したものを使用した。滅菌精製水にそれぞれの薬物を溶解したものを経口単回投与した。濃度は0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kgの3用量を用いた。対照群として滅菌精製水を経口投与した。

腹腔内投与、経口投与には体重10 gあたり0.1 mlを投与した。

[0057] 3. マウスモデル作製

Intermittent cold stress (ICS) モデル

（寒冷刺激の繰り返しによる慢性疼痛モデル）

線維筋痛症の動物実験モデルとして、ICSモデルを使用した。本モデルでは、ストレス後から長期的に痛覚過敏が生じることが明らかになっており、ヒトでの臨床症状と大変類似している。

ICSマウスモデルの飼育環境温度は、昼間は30分毎に室温(24℃)と低温(4℃)を繰り返し、夜間は低温とした。飼育環境は、湿気をさけるためケージを上下反転させたものをケージの網の上に置き、ケージと網の間には一般実験用の固形飼料(MF, オリエンタル、東京)のかけらを使用して隙間をつくった。また、固形飼料および水分として滅菌性精製水を寒天（朝日株式会社）で固め(100 mlに対して寒天1 g) 約1 cm角に切ったものを自由に摂取させ恒湿(55±5%)で明/暗12時間（明8時～20時）条件化にて飼育した。

0日目に、16:30に低温条件下である冷蔵庫内へ使用するマウスを移動し、翌日の10:00まで飼育する。

翌日(1日目)の10:00に室温に移し以後16:30まで30分ごとに低温条件下と室温条件で交互に飼育する。

2日目も1日目と同様に飼育し、3日目の10:00に室温に移し終了とする。

対照群(Control)は3日間終始室温で飼育した。

[0058] 4. 疼痛関連行動評価法

Hargreaves試験(Thermal paw-withdrawal 試験): 熱性刺激疼痛試験法

使用するマウスを、ガラス板の上に置いたプラスチックのケージの中に置き、30分以上同じ環境下において適応化させた。熱刺激をガラス板の下から後肢足蹠の中心に投射し、マウスが後肢の逃避反応を示すまでの潜時(Paw Withdrawal Latency PWL)を測定し評価した。実験には正常な動物で10-12秒の潜時になる程度の刺激を行い、組織損傷を防ぐためにCut off timeを20秒に設定した。

[0059] 5. ICSマウスモデルにおける閾値測定と疼痛過敏に対する薬物効果

I) 疼痛過敏の経日的評価

閾値測定の検定法はHargreaves試験法にて測定した。ICSストレスを与え始める日を0日目、ICSストレスを与え終わった日をpost stress 1日目(P1)とし、その後P15まで疼痛閾値を測定した。潜時および強さは3回以上測定し、平均値を採用した。また、次の閾値を測定するまでに10分間の間隔をあけた。その理由は、前に測定した熱刺激の影響をふせぐためである。

[0060] II) 塩酸ピロカルピンの鎮痛効果

測定はHargreaves試験法を用い評価した。一定時間のアダプテーションのあと、塩酸ピロカルピン錠を溶かした薬液を経口単回投与し逃避反応を示すまでの潜時を測定した。潜時は薬物投与後から10分おきに60分間測定した。対照群として滅菌精製水を投与した。塩酸ピロカルピンの鎮痛効果は、経時的反応曲線から曲線下面積(AUC)を算出し、薬物投与前の閾値においてx軸の方向に平行線を引いた場合における曲線下面積を差し引いて算出した。

[0061] 6. 統計処理

経日的データおよび鎮痛効果のAUCについては、独立2群のt検定を用いて分析した。AUCについては、ICS ストレスマウス群において、薬物投与群と非投与群とを比較した。統計は、*印が危険率5%と定め、すべての結果は平

均値±S. E. Mで表した。

経時的データの統計学上の分析にはSheffe's F testを用いた。これは、独立多群のすべての群間で比較を行うもので、まず一元配置分散分析法を行い、群間に有意差が存在すると判定されたら、どの群間に差があるのかを多重検定法を用いて判定するものである。これは、同じ時点における個々の塩酸ピロカルピン錠の用量の鎮痛効果をvehicle群と比較している。統計は、*印1つが危険率5%と定め、すべての結果は平均値±S. E. Mで表した。

[0062] I I. 結果

1. 塩酸ピロカルピン錠（サラジェン）による疼痛閾値の変化

塩酸ピロカルピンの薬物効果は0.3 mg/kg、0.1 mg/kg、0.03 mg/kgの3つの濃度において熱侵害試験法を用いて評価した（図3）。

[0063] 治療開始前ではすべての群において有意な差は無く過敏状態は同程度であった（対照群 5.6±0.9秒、塩酸ピロカルピン錠（0.3 mg/kg）群4.2±0.9秒、塩酸ピロカルピン錠（0.1 mg/kg）群4.7±0.4秒、塩酸ピロカルピン錠（0.03 mg/kg）群5.9±0.7秒）。しかし、薬物投与によって有意にその鎮痛効果が確認された（図3C）。AUCにおいても顕著な差として確認された（対照群 8.0±33.9、塩酸ピロカルピン錠（0.3 mg/kg）群460.2±130.4、塩酸ピロカルピン錠（0.1 mg/kg）群356.2±59.2、塩酸ピロカルピン錠（0.03 mg/kg）群14.9±38.3）（図3D）。なお図3AおよびBは非ストレス処置群であり、薬物投与による影響はいずれの用量においても認められていない。

[0064] また、鎮痛効果のAUCは用量依存的に増加していた（図3D）。なお、1時間において持続していた鎮痛効果は投与後3時間を経過すると元の値に戻っていた（データ非表示）。

[0065] 2. ICSストレスマウスにおける塩酸ピロカルピンの鎮痛効果

線維筋痛症患者は交感神経系の過緊張などを契機として自律神経系のバランスが崩れている傾向にある。その結果、症状として全身の痛みだけでなくドライマウスなどのシェーグレン症候群に類似した症状を現す。今回、用いた塩酸ピロカルピンは非選択的ムスカリンレセプター作用薬であり、その唾

液分泌促進作用からシェーグレン症候群に使用されている。今回、塩酸ピロカルピンのもつ鎮痛効果についてさらに検討するためICSモデルを用い評価した。結果、塩酸ピロカルピン錠0.3 mg/kg、0.1 mg/kgの経口投与においてHargreaves試験法において有意に疼痛過敏の改善を示していた(図3)。

- [0066] その治療の作用点として副交感神経を活性化させることで自律神経のバランスを調節する以外にも、脳内や脊髄におけるアセチルコリンレセプターに対する作用が考えられる。以前より、脊髄くも膜腔内に投与したムスカリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬が鎮痛作用を持つことは動物実験において明らかになっている (Zhuo, M. and Gebhart, G. F., *Tonoc cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission*, *Pain* 46(1991) 221-222 ; および Scatton, B., Dubois, A., Javoy-Agid, F. and Camus, A., *Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors at various segmental levels of the human spinal cord*, *neurosci. Lett.*, 49(1984) 239-245) 。作用点として考えられるムスカリンレセプターは脊髄後角第二層(膠様質)に集中しており (Todd, A. J. and Sullican, A. G., *Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat*, *J. Comp. Neurol.*, 296(1990) 496-505 ; Kumazawa, T. and Perl, E. R., *Excitation of marginal and substantia gelatinosa neurons in the primate spinal cord : indications of their place in dorsal horn functional organization*, *J. Comp. Neurol.*, 177(1978) 417-434 ; および Yoshimura, M. and Jessell, T. M., *Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro*, *J. Neurophysiol.*, 62(1989) 96-108) 、この場所はGABAを含む細胞が多数存在していることから (The role of supraspinal muscarinic receptor and GABAergic system in neuropathic pain *PAIN RESEARCH* Vol. 23 No. 2 2008) 、特にGABAニューロンのムスカリンレセプターに作用した可能性が示唆されている。これは合成コリンエステルであるカルバコールがGABAの放出を促進する方向に働いていることから示唆される。ま

た膠様質は末梢からの侵害情報を統合し、視床投射ニューロンに伝え、その出力をコントロールしている部位と考えられている事からも (Yoshimura, M. and Jessell, T.M., Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro, J. Neurophysiol., 62(1989) 96-108; および Facilitation of GABA Release by Carbachol and Neostigmine in Substantia Gelatinosa of Rat Spinal Cord. Pain research 12(1997) 65-72)、痛みの伝達と深く関係していると示唆される。このことから、GABAに存在するムスカリンレセプター活性化によってGABAの放出が増加し、GABA_A受容体が活性化されることが鎮痛に働くと考えられる。すなわち、GABA_A活性化によるCl⁻チャネルの開口、さらにそれに続く膜電位の過分極、膜抵抗性の減少が生じ、このことによって膠様質ニューロンの膜電位が安定化し、その興奮性が減少する可能性である。これは塩酸ピロカルピンの作用点とも合致しており、今回これらの作用によって鎮痛効果を示したと考えられる。

[0067] また、塩酸ピロカルピンのようなコリン作動薬は、用量依存的に中枢神経系に作用する可能性があることから (The role of supraspinal muscarinic receptor and GABAergic system in neuropathic pain PAIN RESEARCH Vol.23 No.2 2008)、脳に対する作用も考えられる。神経因性疼痛モデルを用いた実験において機械刺激に対するアロディニアが、ムスカリン受容体作動薬 McNA-343 の側脳室内 (i. c. v.) 投与により抑制されたとの報告があり、この作用点として、脳内ムスカリンM1受容体の活性化によるGABA_B受容体が示唆されている。今回経口投与した塩酸ピロカルピンは、脊髄、脳両方に作用する可能性があり、GABA神経の活性化を介した鎮痛効果が示唆される。

[0068] 今回の実験においてさらに興味深いところは改善を示した薬物用量は実際臨床で用いられている用量 (成人に対し一回量として5mg投与) と近く、またその用量では正常マウスに対して鎮痛効果を示さなかったことである。このことは病気において見られる痛覚過敏が、ピロカルピンの作用する副交感神経の異常によって生じている可能性が示唆される。

請求の範囲

- [請求項1] ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を含有する、線維筋痛症治療用医薬組成物。
- [請求項2] 薬理的に許容される塩が塩酸ピロカルピンである、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] さらに、ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する、請求項1または2に記載の組成物。
- [請求項4] 線維筋痛症治療用医薬組成物を製造するための、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩の使用。
- [請求項5] ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分と、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩とを組み合わせる、線維筋痛症治療用医薬組成物。
- [請求項6] ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物の投与患者を対象とする、ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する線維筋痛症治療用医薬組成物。
- [請求項7] ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む組成物と、ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理

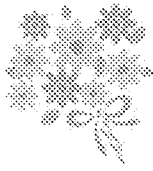
的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つの成分を含有する組成物とを含む、線維筋痛症治療用キット。

[請求項8] ピロカルピンまたはその薬理的に許容される塩を投与することを含む、線維筋痛症の治療方法。

[請求項9] 薬理的に許容される塩が塩酸ピロカルピンである、請求項8に記載の方法。

[請求項10] さらに、ガバペンチン、プレギャバリン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液クロナゼパム、ミルナシプラン、パロキセチン、アミトリプチリン、およびミアンセリン、ならびにそれらの薬理的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1つを投与する、請求項8または9に記載の方法。

[図1]



添付資料1

投与開始: 4, 8, 12週後

口の乾燥症状に関する質問票

氏 名

回 答 日 : 200 年 月 日

医師確認日 : 200 年 月 日

口の渇きによる、いろんな症状について、教えてください。最近の状態はどれくらいでしょうか。

以下の質問お答え下さい。お答えいただく際は下にある例示の「良い例」のように、
適当と思われるところにタテ線を1本入れてください。

口の中がカラカラしている感じ 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

口の中がネバネバしている感じ 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

口が渇いて水を飲みたい感じ 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

せんべい、食パンなど渇いた食べ物が口の中に引っかかる 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

水を飲まないと言を続けにくい 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

口が渇いて睡眠中に目が覚める 医師記録欄 mm

全くない |-----| 非常に強い

例 示

良い例	全くない ----- 非常に強い
悪い例	全くない -----X-----V-----O----- 非常に強い



[図2]

添付資料1

眼・鼻・皮膚・膣の乾燥症状に関する質問票

眼がゴロゴロしたり、痛くなったりする

回答記録欄 ☐ (10分)

全くない |-----| 非常に強い

鼻が乾いている

回答記録欄 ☐ (10分)

全くない |-----| 非常に強い

皮膚が乾燥してカサカサしている

回答記録欄 ☐ (10分)

全くない |-----| 非常に強い

痰が喀出しにくい

回答記録欄 ☐ (10分)

全くない |-----| 非常に強い

性交時に痛みがある

回答記録欄 ☐ (10分)

全くない |-----| 非常に強い

その他の検査値

ザクゾンテスト値 (2分値)

g

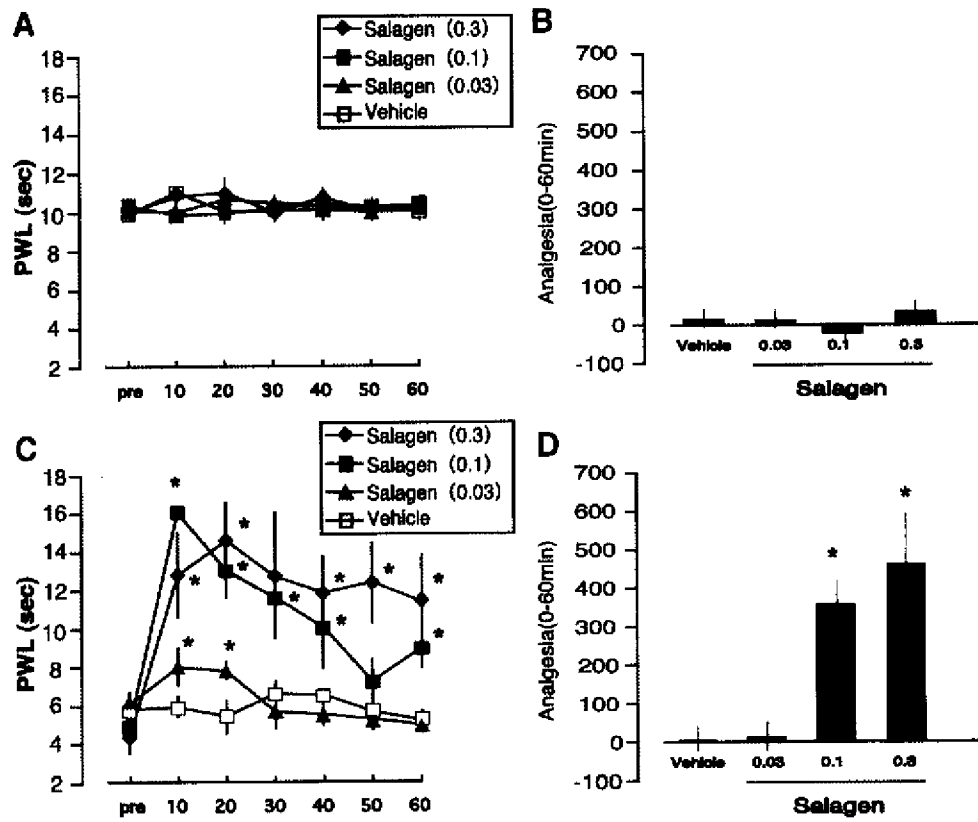
シルマーテスト値 (5分値)

右: mm 左: mm フルオレセイン染色(一、±、+、++)

患者のID

担当医師名

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/059075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

A61K31/33-31/80, A61P25/00-43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 57-88179 A (BASF AG.), 01 June, 1982 (01.06.82), Page 7, lines 10 to 17 & EP 50212 A1	1, 2, 4 3, 5-7
X Y	JP 7-126163 A (TheraTech Inc.), 16 May, 1995 (16.05.95), Claim 1 (Family: none)	1, 2, 4 3, 5-7
X Y	JP 2006-76945 A (Asahi Kasei Pharma Corp.), 23 March, 2006 (23.03.06), Par. No. [0026] (Family: none)	1, 2, 4 3, 5-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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 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
01 June, 2009 (01.06.09)

Date of mailing of the international search report
16 June, 2009 (16.06.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/059075

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/142584 A1 (ASTRAZENECA AB.), 08 June, 2007 (08.06.07), Page 2, line 22 to page 3, line 24 & EP 2035407 A1	1-7
A	ZHUO, M. et al, Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission, Pain, 1991, Vol.46, No.2, p.211-22	1-7
A	Kenji HONDA et al., "Shinkei Insei Totsu ni Okeru Nonai Muscarine Juyotai to GABA Sadosei Shinkeikei no Yakuwari", Pain Research, 2008, Vol.23, No.2, page 94	1-7
A	SCATTON, B. et al, Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors at various segmental levels of the human spinal cord, Neurosci Lett, 1984, Vol.49, No.3, p.239-45	1-7
A	BARTOLINI, A. et al, Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception, Br J Pharmacol, 1992, Vol.105, No.1, p.77-82	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/059075

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/135(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i,
A61K31/195(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/4525(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61K35/36(2006.01)i,
A61P1/08(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i,
A61P1/14(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i,
A61P13/10(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/059075

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.: 8 - 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/33-31/80, A61P25/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 57-88179 A（バスフ・アクチエンゲゼルシヤフト）1982.06.01, 第7頁第10行ー第17行 & EP 50212 A1	1, 2, 4 3, 5-7
X Y	JP 7-126163 A（セラテック, インコーポレイテッド）1995.05.16, 請求項1（ファミリーなし）	1, 2, 4 3, 5-7
X Y	JP 2006-76945 A（旭化成ファーマ株式会社）2006.03.23, 段落0026（ファミリーなし）	1, 2, 4 3, 5-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 0 6 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 6 . 0 6 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

澤田 浩平

4 C

3 3 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/142584 A1 (ASTRAZENECA AB) 2007.06.08, 第2頁第22行―第3頁第24行 & EP 2035407 A1	1-7
A	ZHUO, M. et al, Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission, Pain, 1991, Vol.46, No.2, p.211-22	1-7
A	本多健治 et al, 神経因性疼痛における脳内ムスカリン受容体とGABA作動性神経 系の役割, Pain Research, 2008, Vol.23, No.2, p.94	1-7
A	SCATTON, B. et al, Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors at various segmental levels of the human spinal cord, Neurosci Lett, 1984, Vol.49, No.3, p.239-45	1-7
A	BARTOLINI, A. et al, Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception, Br J Pharmacol, 1992, Vol.105, No.1, p.77-82	1-7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 8-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 8-10 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/135(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i,
A61K31/195(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/4525(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61K35/36(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i,
A61P1/10(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i,
A61P13/02(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i