

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-314380**(P2005-314380A)**

(43) 公開日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

4 C O 8 4

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/192

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/255

A 6 1 K 31/255

4 C 2 O 6

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/421

審査請求 未請求 請求項の数 39 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-88634 (P2005-88634)

(22) 出願日 平成17年3月25日 (2005. 3. 25)

(31) 優先権主張番号 特願2004-94598 (P2004-94598)

(32) 優先日 平成16年3月29日 (2004. 3. 29)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

(74) 代理人 100115750

弁理士 矢口 敏昭

(74) 代理人 100119622

弁理士 金原 玲子

(74) 代理人 100125025

弁理士 越後 友希

(72) 発明者 神田 昇一

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共

株式会社内

(72) 発明者 荒木 一司

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共

株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インスリン抵抗性改善剤を含有する糖尿病治療剤

(57) 【要約】

【課題】

優れた薬効を維持し、かつ副作用（例えば、浮腫等）が抑制された安全性の高い疾病の治療方法を提供すること。

【解決手段】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量又は休薬して使用するサイクルを1回以上繰り返すことを特徴とする、医薬組成物の提供。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量又は休業して使用するサイクルを1回以上繰り返すことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量して使用することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 3】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に当初の用量の1/10 ～ 1/100に減量して使用することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 4】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の投与を、連日投与から週に1乃至3日投与に変更して使用することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 5】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、糖尿病の予防又は治療用の医薬組成物である、請求項 1 乃至 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、耐糖能不全症（IGT）の予防又は治療用の医薬組成物である、請求項 1 乃至 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

有効用量のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、インスリン抵抗性に関連する疾患の予防又は治療用の医薬組成物である、請求項 1 乃至 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の服用により血糖コントロールが達成された治療対象に投与するための、低用量以下のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 9】

インスリン抵抗性改善剤がPPAR γ アゴニストである、請求項 1 乃至 8 に記載の医薬組成物。

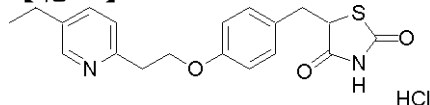
【請求項 10】

インスリン抵抗性改善剤がチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善剤である、請求項 1 乃至 8 に記載の医薬組成物。

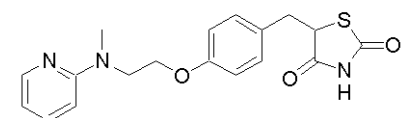
【請求項 11】

インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

【化 1】



ピオグリタゾン



ロジグリタゾン

10

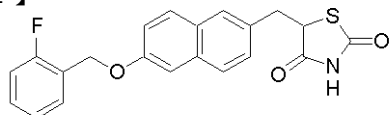
20

30

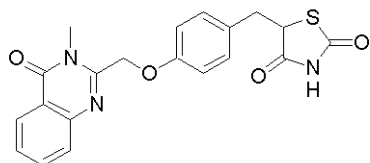
40

50

【化 2】

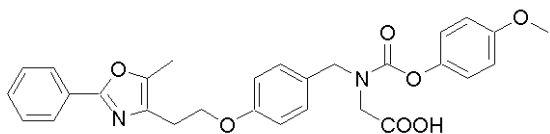


MCC-555

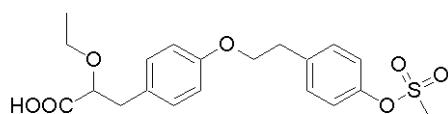


NN-2344

10

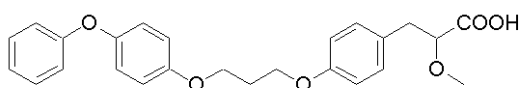


BMS-298585

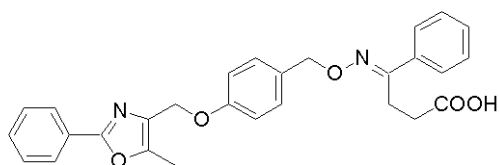


AZ-242

20



LY-519818



TAK-559

30

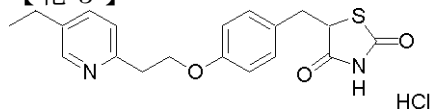
3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、請求項1乃至8に記載の医薬組成物。

【請求項12】

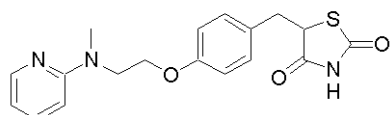
インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

40

【化 3】



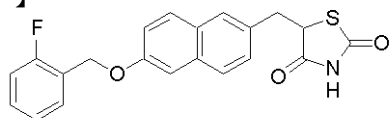
ピオグリタゾン



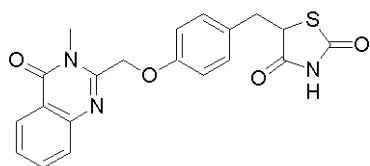
ロジグリタゾン

50

【化 4】

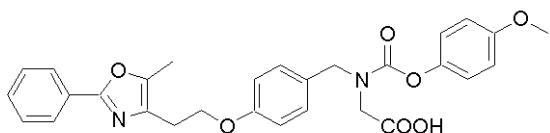


MCC-555

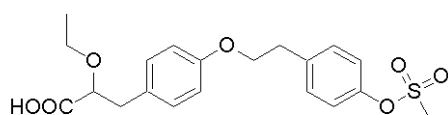


NN-2344

10

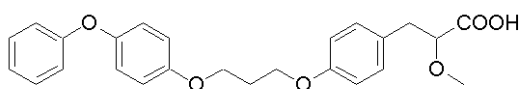


BMS-298585

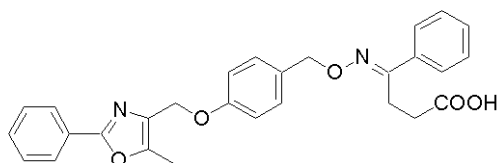


AZ-242

20



LY-519818



TAK-559

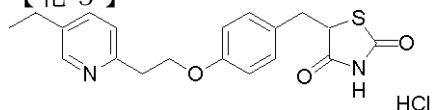
30

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、請求項1乃至8に記載の医薬組成物。

【請求項13】

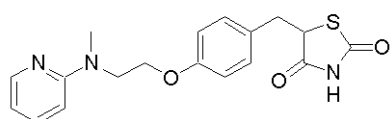
インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、

【化 5】



ピオグリタゾン

40



ロジグリタゾン

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、請求項1乃至8に記載の医薬組成物。

50

【請求項 14】

インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する糖尿病治療用の医薬であって、糖尿病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量して使用することを特徴とする、糖尿病治療剤。

【請求項 16】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する糖尿病治療用の医薬であって、糖尿病の治療法において、当該治療方法が治療対象に対して(a)インスリン抵抗性改善剤を該治療対象の有効用量で投与し、(b)次にインスリン抵抗性改善剤を低用量で投与する過程を有し、それにより前記治療対象の副作用を防止しながら、糖尿病治療効果を得る方法である、糖尿病治療剤。

10

【請求項 17】

副作用が、インスリン抵抗性改善剤に起因する作用である、請求項 16 に記載の糖尿病治療剤。

【請求項 18】

副作用が、インスリン抵抗性改善剤に起因する血液希釈である、請求項 16 に記載の糖尿病治療剤。

20

【請求項 19】

インスリン抵抗性改善剤がPPAR γ アゴニストである、請求項 15 乃至 18 に記載の糖尿病治療剤。

【請求項 20】

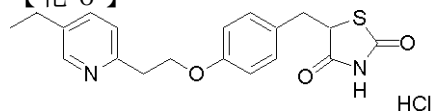
インスリン抵抗性改善剤がチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善剤である、請求項 15 乃至 18 に記載の糖尿病治療剤。

【請求項 21】

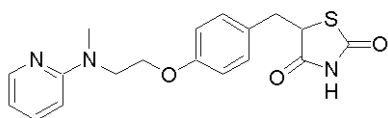
インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

30

【化 6】



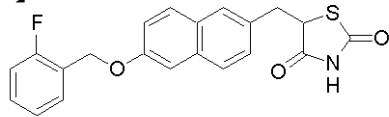
ピオグリタゾン



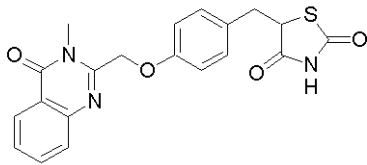
ロジグリタゾン

40

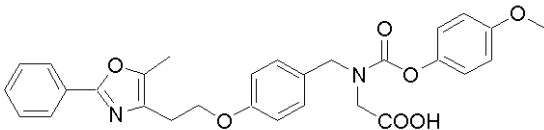
【化 7】



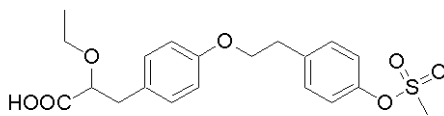
MCC-555



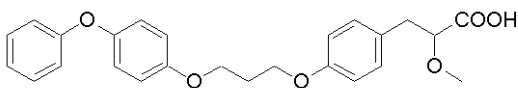
NN-2344



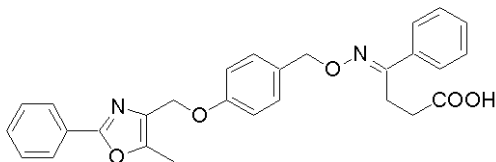
BMS-298585



AZ-242



LY-519818



TAK-559

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、請求項15乃至18に記載の糖尿病治療剤。

【請求項22】

インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、請求項15乃至18に記載の糖尿病治療剤。

【請求項23】

糖尿病の治療において、有効成分であるインスリン抵抗性改善剤が投与期間中に用量を減量して投与されることを特徴とする医薬の製造のための、インスリン抵抗性改善剤の使用。

【請求項24】

インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の服用により血糖コントロールが達成された治療対象に投与するための、低用量以下のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の製造のための、インスリン抵抗性改善剤の使用。

【請求項25】

インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、請求

10

20

30

40

50

項 2 3 又は 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により症状を十分に改善した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び (b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、キット。

【請求項 2 7】

糖尿病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により血糖値を十分に下げた後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び (b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、糖尿病治療用キット。 10

【請求項 2 8】

インスリン抵抗性改善剤が 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、請求項 2 6 又は 2 7 に記載の糖尿病治療用キット。

【請求項 2 9】

疾病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により症状を十分に改善した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び (b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含むキットの製造のためのインスリン抵抗性改善剤の使用。 20

【請求項 3 0】

糖尿病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により血糖値を十分に下げた後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び (b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、糖尿病治療用キットの製造のためのインスリン抵抗性改善剤の使用。

【請求項 3 1】

インスリン抵抗性改善剤が 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、請求項 2 9 又は 3 0 に記載の使用。 30

【請求項 3 2】

疾病を治療する薬剤を調整するための、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬と、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用することを特徴とする薬剤の調整方法。

【請求項 3 3】

糖尿病を治療する薬剤を調整するための、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬と、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用することを特徴とする薬剤の調整方法。 40

【請求項 3 4】

インスリン抵抗性改善剤が 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である請求項 3 2 又は 3 3 に記載の薬剤の調整方法。

【請求項 3 5】

治療対象に、(a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤の投与の後、(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤の投与又は休薬、というサイクルを 1 回以上繰り返すことを特徴とする、疾病の治療方法。

【請求項 3 6】

治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵 50

抗性改善剤を投与することを特徴とする、疾病の治療方法。

【請求項 37】

治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を投与することを特徴とする糖尿病の治療方法。

【請求項 38】

治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を投与することにより、インスリン抵抗性改善剤に起因する副作用が軽減されることを特徴とする糖尿病の治療方法。

【請求項 39】

インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である請求項 35乃至38に記載の治療方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高い薬効を保持しつつ投与量の減量及び副作用の軽減が可能なインスリン抵抗性改善剤を含有する、医薬組成物及びその投与方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インスリン抵抗性改善剤は、優れた血糖降下作用を有するため、糖尿病治療薬として使われている。現在市販されているインスリン抵抗性改善剤としては、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンが挙げられ、ピオグリタゾンは1日1回、ロジグリタゾンは1日1回ないしは2回糖尿病の患者に対し投与されている。 20

【0003】

しかし、インスリン抵抗性改善剤は、臨床で用いられた際に、心不全、浮腫、胸水貯留等の有害事象を発現する場合があることが知られており、使用する際には十分な注意が必要とされている。このような有害事象を抑制又は治療する方法として現在知られているものの一つとして、他の薬剤との併用などが挙げられる（例えば、特許文献1参照）。

【0004】

特に糖尿病は慢性代謝疾患である性質上、治療する薬剤の投与期間は長期にわたる。そこで現在、高い安全性を有し、かつ患者への負担（例えば、経済的負担、服用回数の負担等）の少ない薬剤が求められている。 30

【特許文献1】特開2002-255854号公報（国際公開第W0 02/051441号パンフレット）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らは、優れた効果を発揮し、かつ副作用（例えば、浮腫等）の抑制が可能な安全性の高い疾病（特に、糖尿病）の治療方法の開発を目的として鋭意研究を行った結果、(1)インスリン抵抗性改善剤の有効用量を投与した後に、(2)用量を低用量にまで著しく減量又は休薬する、という投与サイクルの実施により、その薬効を維持しつつ副作用が顕著に抑制できることを見出し、本発明を完成した。 40

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、

(1) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量又は休薬して使用するサイクルを1回以上繰り返すことを特徴とする、医薬組成物、

(2) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量して使用することを特徴とする、医薬組成物、

(3) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に当初の用量の1/10 ~ 1/100に減量して使用することを特徴とする、医薬組成物、

(4) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物であって、疾病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の投与を、連日投与から週に1乃至3日投与に変更して使用することを特徴とする、医薬組成物、

(5) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、糖尿病の予防又は治療用の医薬組成物である、上記(1)乃至(4)に記載の医薬組成物、

(6) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、耐糖能不全症(IGT)の予防又は治療用の医薬組成物である、上記(1)乃至(4)に記載の医薬組成物、 10

(7) 有効用量のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物が、インスリン抵抗性に関連する疾患の予防又は治療用の医薬組成物である、上記(1)乃至(4)に記載の医薬組成物、

(8) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の服用により血糖コントロールが達成された治療対象に投与するための、低用量以下のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬組成物、

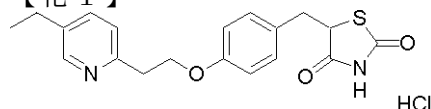
(9) インスリン抵抗性改善剤がPPAR γ アゴニストである、上記(1)乃至(8)に記載の医薬組成物、

(10) インスリン抵抗性改善剤がチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善剤である、上記(1)乃至(8)に記載の医薬組成物。 20

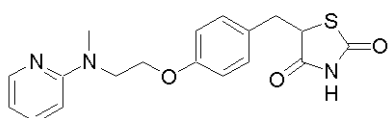
(11) インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

【0007】

【化1】



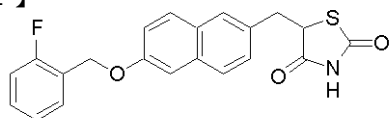
ピオグリタゾン



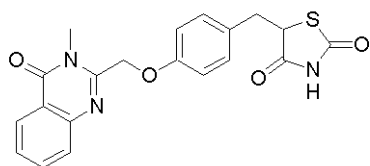
ロジグリタゾン

【0008】

【化 2】

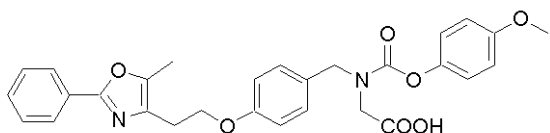


MCC-555

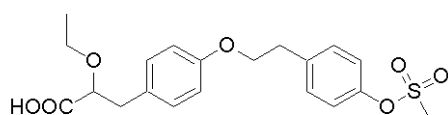


NN-2344

10

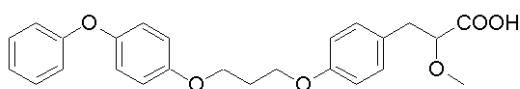


BMS-298585

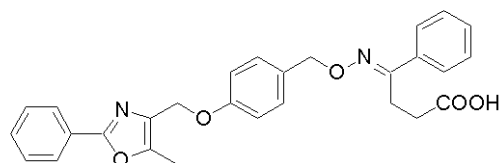


AZ-242

20



LY-519818



TAK-559

30

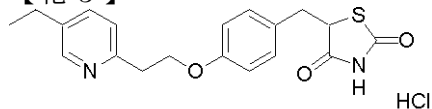
【0009】

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、上記(1)乃至(8)に記載の医薬組成物、

(12) インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

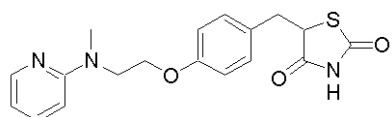
【0010】

【化 3】



ピオグリタゾン

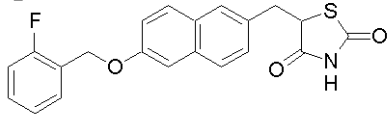
40



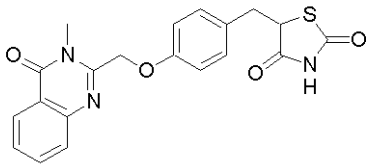
ロジグリタゾン

【0011】

【化 4】

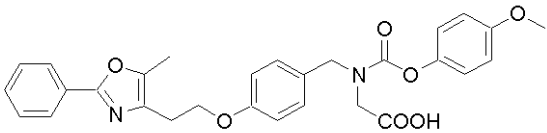


MCC-555

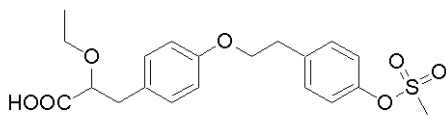


NN-2344

10

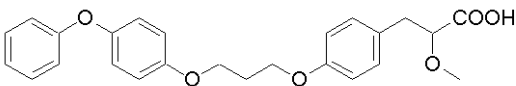


BMS-298585

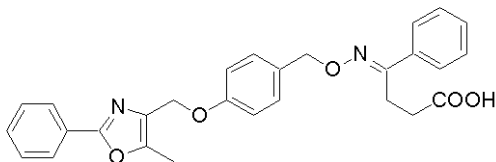


AZ-242

20



LY-519818



TAK-559

30

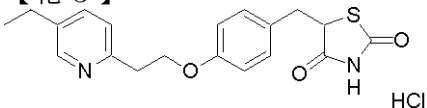
【0012】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、上記(1)乃至(8)に記載の医薬組成物、

(13) インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、

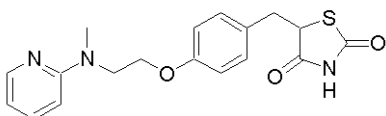
【0013】

【化 5】



ピオグリタゾン

40



ロジグリタゾン

【0014】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、上記(1)乃至(8)に記載の医薬組成物、

(14) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である

50

、上記（１）乃至（８）に記載の医薬組成物、

（１５）インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する糖尿病治療用の医薬であって、糖尿病の治療法において、そのインスリン抵抗性改善剤の用量を投与期間中に減量して使用することを特徴とする、糖尿病治療剤、

（１６）インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する糖尿病治療用の医薬であって、糖尿病の治療法において、当該治療方法が治療対象に対して(a)インスリン抵抗性改善剤を該治療対象の有効用量で投与し、(b)次にインスリン抵抗性改善剤を低用量で投与する過程を有し、それにより前記治療対象の副作用を防止しながら、糖尿病治療効果を得る方法である、糖尿病治療剤、

（１７）副作用が、インスリン抵抗性改善剤に起因する作用である、上記（１６）に記載の糖尿病治療剤、 10

（１８）副作用が、インスリン抵抗性改善剤に起因する血液希釈である、上記（１６）に記載の糖尿病治療剤、

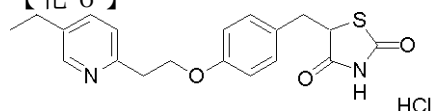
（１９）インスリン抵抗性改善剤がPPAR γ アゴニストである、上記（１５）乃至（１８）に記載の糖尿病治療剤、

（２０）インスリン抵抗性改善剤がチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善剤である、上記（１５）乃至（１８）に記載の糖尿病治療剤、

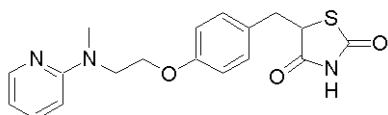
（２１）インスリン抵抗性改善剤が下記式で表されるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、 20

【0015】

【化6】



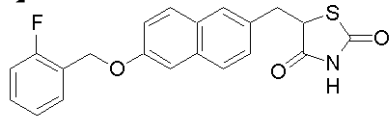
ピオグリタゾン



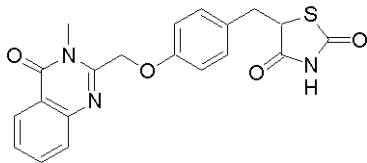
ロジグリタゾン

【0016】

【化 7】

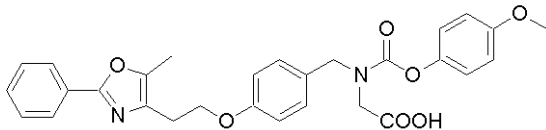


MCC-555

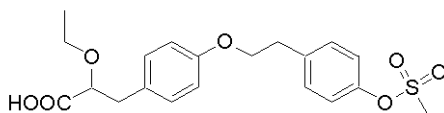


NN-2344

10

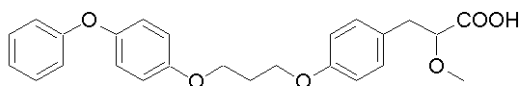


BMS-298585

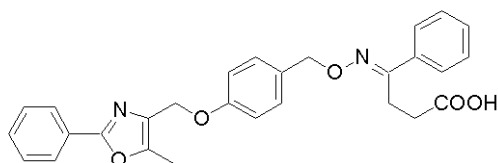


AZ-242

20



LY-519818



TAK-559

30

【0017】

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩である、上記(15)乃至(18)に記載の糖尿病治療剤、

(22) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、上記(15)乃至(18)に記載の糖尿病治療剤、

(23) 糖尿病の治療において、有効成分であるインスリン抵抗性改善剤が投与期間中に用量を減量して投与されることを特徴とする医薬の製造のための、インスリン抵抗性改善剤の使用、

40

(24) インスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の服用により血糖コントロールが達成された治療対象に投与するための、低用量以下のインスリン抵抗性改善剤を有効成分として含有する医薬の製造のための、インスリン抵抗性改善剤の使用、

(25) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、上記(23)又は(24)に記載の使用、

(26) 薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により症状を十分に改善した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、キット、

50

(27) 糖尿病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により血糖値を十分に下げた後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、糖尿病治療用キット

(28) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、上記(26)又は(27)に記載の糖尿病治療用キット、

(29) 疾病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により症状を十分に改善した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含むキットの製造のためのインスリン抵抗性改善剤の使用、 10

(30) 糖尿病を治療する薬剤を含んでなるキットであって、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬により血糖値を十分に下げた後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用するための (a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬及び(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を含む、糖尿病治療用キットの製造のためのインスリン抵抗性改善剤の使用、

(31) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である、上記(29)又は(30)に記載の使用、 20

(32) 疾病を治療する薬剤を調整するための、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬と、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用することを特徴とする薬剤の調整方法、

(33) 糖尿病を治療する薬剤を調整するための、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬と、低用量のインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬を使用することを特徴とする薬剤の調整方法、

(34) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である上記(32)又は(33)に記載の薬剤の調整方法、 30

(35) 治療対象に、(a)有効用量のインスリン抵抗性改善剤の投与の後、(b)低用量のインスリン抵抗性改善剤の投与又は休薬、というサイクルを1回以上繰り返すことを特徴とする、疾病の治療方法、

(36) 治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を投与することを特徴とする、疾病の治療方法、

(37) 治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を投与することを特徴とする糖尿病の治療方法、

(38) 治療対象に、有効用量のインスリン抵抗性改善剤を投与した後、低用量のインスリン抵抗性改善剤を投与することにより、インスリン抵抗性改善剤に起因する副作用が軽減されることを特徴とする糖尿病の治療方法、 40

(39) インスリン抵抗性改善剤が5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩である上記(35)乃至(38)に記載の治療方法である。

【0018】

本発明において、「有効用量」とは、通常その対象とする疾患の治療に有効とされる薬剤の用量又はそれよりも高い用量をいう。例えば、糖尿病においては、ある個人に対し、薬剤投与の一定期間（好適には、3ヶ月）の後に、血糖コントロールにおいて医師が有効と判断した薬剤の用量であり、そのため、その個人の年齢・性別・症状により用量が異なることもある。また、有効用量のうち、最小の用量（それより低い用量では有効でないと 50

される用量) がその個人の「最小有効用量」である。

【0019】

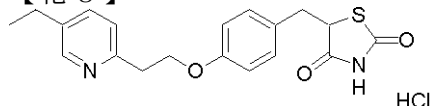
本発明において、「低用量」とは、最小有効量よりも低い用量のことをいう。

【0020】

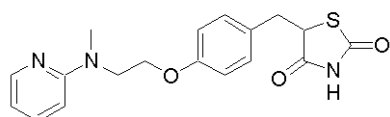
本発明において、「インスリン抵抗性改善剤」とは、インスリン抵抗性を改善し、インスリン感受性を増強する薬物であれば特に限定はないが、例えば下記構造式で表わされるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818、TAK-559、

【0021】

【化8】



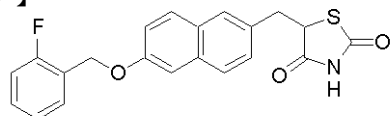
ピオグリタゾン



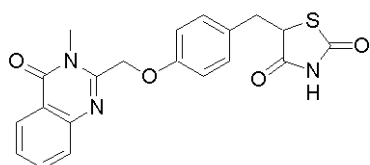
ロジグリタゾン

【0022】

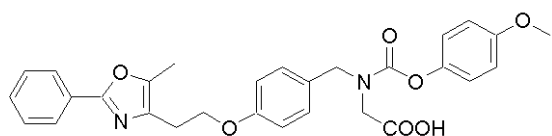
【化9】



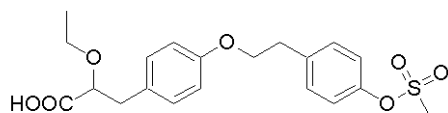
MCC-555



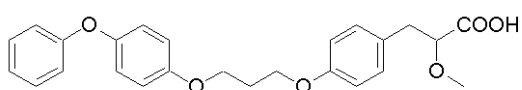
NN-2344



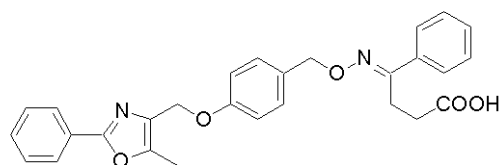
BMS-298585



AZ-242



LY-519818



TAK-559

【0023】

10

20

30

40

50

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩を挙げることができる。好適には、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその薬理上許容される塩のようなチアゾリジンジオン系インスリン抵抗性改善剤である。

【0024】

ピオグリタゾンは、米国特許第4,687,777号公報に記載された化合物である。ロジグリタゾンは、米国特許第5,002,953号公報に記載された化合物である。MCC-555は、米国特許第5,594,016号公報に記載された化合物である。NN-2344は、国際公開第97/41097号パンフレットに記載された化合物である。BMS-298585は、国際公開第01/21602号パンフレットに記載された化合物である。AZ-242は、国際公開第99/62872号パンフレットに記載された化合物である。LY-519818は、国際公開第02/100813号パンフレットに記載された化合物である。TAK-559は、特開2000-34266号公報に記載された化合物である。3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド (FK-614) は、米国特許第6,166,219号公報に記載された化合物である。5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩は、特開平9-295970号、EP第0745600号、米国特許第5,886,014号及び国際公開第00/71540号パンフレットに記載の方法にしたがって、製造することができる。

10

【0025】

本発明において「PPAR γ 活性化剤」とは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) γ を活性化する薬剤であれば特に限定はなく、その作用効果として、糖尿病治療効果及び／又は癌治療効果があることが知られている。好適には、上記インスリン抵抗性改善剤のようなチアゾリジンジオン骨格を有する化合物が挙げられる。

20

【0026】

本発明において「インスリン抵抗性に関連する疾患」とは、インスリン抵抗性の悪化により引き起こされる疾患であれば特に限定は無いが、例えば、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群などが挙げられ、好適には、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全である。

【0027】

本発明において使用されるインスリン抵抗性改善剤の投与ルートは、一般的に、経口ルートである。単位投与形態は、通常の製剤技術により調製されるものであれば特に限定はないが、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤をあげることができる。

30

【0028】

これらの各種製剤は、常法に従って、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等の、医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0029】

例えば、錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢

40

50

剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0030】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【0031】

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1-70重量%、好ましくは1-30重量%含まれる量とするのが適当である。

【0032】

本発明において、インスリン抵抗性改善剤は、使用する薬剤の有効用量又は低用量に相当するそれぞれの投与量を1日1回または数回に分割して投与されるか又は、1日以上の間隔において有効用量を投与される。

【発明の効果】

【0033】

本発明によれば、(1)インスリン抵抗性改善剤の有効用量を投与した後に、(2)用量を低用量にまで著しく減量又は休薬する、という投与サイクルの実施により、優れた薬効（特に、血糖低下作用）を保持しつつ、副作用（例えば、浮腫、心肥大、体液貯留、胸水貯留等）を抑制することができるため、本発明のインスリン抵抗性改善剤及びその投与法は、インスリン抵抗性に関連する疾患（特に、糖尿病）の治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

次に実施例をあげて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0035】

実施例中で用いた化合物Aは、特開平9-295970号、EP第0745600号、米国特許第5,886,014号及び国際公開第00/71540号パンフレットに記載の方法に記載された化合物であり、該公報の方法に従って製造することができる。

（実施例1）

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩（化合物A）の有効用量及び低用量の組み合わせ投与による副作用軽減効果。

【0036】

実験には、Zucker diabetic fattyラット(9週齢、日本チャールズ・リバー)を用いた。ラットは各群で、体重、血糖値、赤血球数が均等になるように5匹ずつ4群に群分けし、それぞれ、低用量投与群(Ia)、低用量投与群(Ib)、連投群及びコントロール群とした。試験期間中、餌(FR2、船橋農場)及び水は自由摂取とした。

【0037】

コントロール群には0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液のみを投与し、残りの群全てには化合物AのCMC懸濁液を以下に述べる用量で1日1回経口投与した。低用量投与群(Ia)には、3mg/kgを2週間投与したのち、0.03mg/kgに減量してさらに3週間投与した。低用量投与群(Ib)には3mg/kgを2週間投与したのち、0.3mg/kgに減量してさらに3週間投与した。連投群には3mg/kgを5週間投与した。

【0038】

採血は、投与開始から7日ごとにヘパリン及びEDTAで処理したキャピラリー管を用いて

10

20

30

40

50

行い、血糖値及び血球パラメータの測定には自動分析装置（血糖値：グルコローダーGX-T、A&T社製、血球パラメータ：KX-21N、シスメックス社製）を用いた。

【0039】

図1に、各群の血糖値の経時変化を示した。図1より、連投群においては、血糖値は正常値まで低下しその状態が持続した。低用量投与群(Ia)及び低用量投与群(Ib)においても、有効用量の化合物Aの投与により血糖値は速やかに低下した。さらに、低用量投与群(Ia)及び低用量投与群(Ib)においては、化合物Aの低用量への減量後（14日以降）においても、血糖値が平均値で300mg/dL以下に抑えられた。つまり、化合物Aを通常の投与量よりもはるかに低い用量に減量した場合も、血糖値が極めて良好にコントロールされていることがわかる。

10

【0040】

図2に、各群の赤血球数の経時変化を示した。図2より、連投群においては、血漿量の増加によると考えられる血液の希釈（赤血球数の低下）が観察された。それに対し、低用量投与群(Ia)及び低用量投与群(Ib)においては、化合物Aの減量後、速やかに用量依存的な回復を示し、低用量投与群(Ia)では、ほぼコントロールレベルまで回復した。この結果から、化合物Aの投与量を減らしたことにより、血液の希釈が顕著に改善されたことがわかる。

【0041】

図3に、各群の心重量を示した。図3より、連投群においては、長期的な血漿量の増加に関連した著しい心臓重量の増加が観察された。一方、低用量投与群(Ia)及び低用量投与群(Ib)の心臓重量は化合物Aの用量に依存して増加しているが、連投群と比べると明らかな低値となった。この結果から、化合物Aの投与量を減らしたことにより、心重量の増加が顕著に抑制されたことがわかる。

20

（実施例2）

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩（化合物A）の間歇投与による副作用軽減効果。

【0042】

実験には、Zucker diabetic fattyラット（9週齢、日本チャールズ・リバー）を用いた。ラットは各群で、体重、血糖値、赤血球数が均等になるように3群に群分けし、それぞれ、コントロール群、間歇投与群、連投群とした（n = 4-5）。試験期間中、餌（FR2、船橋農場）及び水は自由摂取とした。

30

【0043】

コントロール群には0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液のみを投与し、間歇投与群、連投群には化合物AのCMC懸濁液を以下に述べる用法で強制経口投与した。間歇投与群には、1 mg/kgを1日1回1週間反復投与したのち、化合物Aの投与を1週間に2回に減少させ、さらに2週間投与を行なった（投与日：0 - 7, 10, 14, 17日）。なお、化合物Aを投与しない日にはCMC溶液を投与した。連投群には1 mg/kgを1日1回3週間反復投与した。

【0044】

採血は、投与開始日を0日として、0, 2, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 19, 21日にヘパリン処理したキャピラリー管を用いて行い、血糖値及び血球パラメータの測定には自動分析装置（血糖値：グルコローダーGX-T、A&T社製、血球パラメータ：KX-21N、シスメックス社製）を用いた。

40

【0045】

図4に、各群の血糖値の経時変化を示した。図4より、連投群において血糖値は正常域まで低下し、その状態が持続した。間歇投与群においても、化合物Aの1週間反復投与により血糖値は速やかに低下した。その後化合物Aの投与を1週間に2回に減らしても、血糖値は連投群とほぼ同じ状態に保たれた。つまり、化合物Aの休薬/投与を繰り返しても、血糖値が良好にコントロールされていることがわかる。

【0046】

50

図5に、各群の赤血球数の経時変化を示した。図5より、連投群においては、血漿量の増加によると考えられる血液の希釈(赤血球数の低下)が観察された。それに対し、間歇投与群においては、化合物Aの投与を1週間に2回に減らすと、赤血球数の増加が観察された。この結果から、化合物Aの休薬/投与を繰り返したことにより、血液の希釈が改善されたことがわかる。

【0047】

図6に、各群の心重量を示した。図6より、連投群においては、長期的な血漿量の増加に関連した著しい心臓重量の増加が観察された。一方、間歇投与群の心臓重量は、連投群と比べると低い値を示した。この結果から、化合物Aの休薬/投与を繰り返したことにより、心重量の増加が抑制されたことがわかる。

10

以上の結果をまとめると、有効用量のインスリン抵抗性改善剤の投与によりインスリン抵抗性を改善させた後、その投与量を減らすことにより、血糖値のコントロールを良好に保ったまま、副作用(赤血球の低下、心臓重量の増加等)を特異的に軽減できることが明らかとなった。また、有効用量のインスリン抵抗性改善剤投与の後、休薬と投薬を繰り返すことによっても同様の作用を生じ得る。

【0048】

このような副作用のみを抑制するという効果が現れた原因としては、まず有効用量のインスリン抵抗性改善剤の投与により、いったんインスリン抵抗性が大幅に改善されるとその改善された状態が持続し、それに伴って薬剤の減量もしくは休薬後も良好な血糖コントロールが持続することが考えられる。一方、血漿量の増加等の副作用はインスリン抵抗性改善剤自体の投与量に比例して引き起こされるため、投与量を減量もしくは投与を休止することにより、赤血球数の速やかな用量依存的回復及び心臓重量の増加の軽減が生じたと推測される。

20

【0049】

以上より、(1)インスリン抵抗性改善剤の有効用量を投与した後に、(2)用量を低用量にまで著しく減量又は休薬する(休薬する場合、好適には週1乃至3日投与、更に好適には週2日投与である)、という投与サイクルの実施により、血糖値を良好にコントロールしつつ副作用を軽減することができるため、糖尿病の患者に対するインスリン抵抗性改善剤の極めて優れた投与法になり得ると考えられる。さらに、インスリン抵抗性改善剤を長期間安全に使用できるのであれば、有害事象を予防又は治療するために他剤を余分に服用する必要もなくなり、かつ用量が減る分も含めれば、患者への負担が大幅に軽減される効果も大きいと考えられる。

30

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの有効用量及び低用量の組み合わせ投与における、血糖値の経時変化を示した図である。(実施例1)

【図2】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの有効用量及び低用量の組み合わせ投与における、赤血球数の経時変化を示した図である。(実施例1)

【図3】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの有効用量及び低用量の組み合わせ投与における、各群の心重量の比較を示した図である。(実施例1)

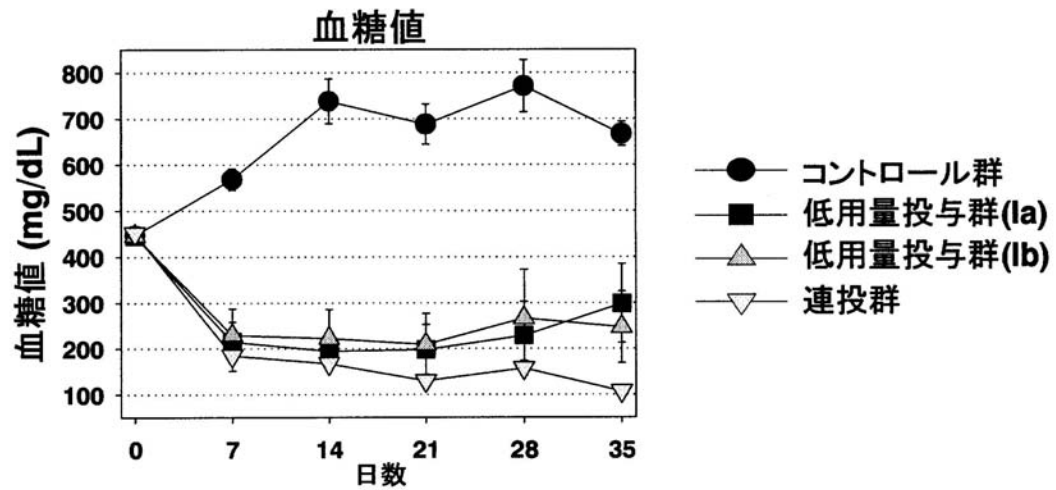
40

【図4】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの間歇投与における、血糖値の経時変化を示した図である。(実施例2)

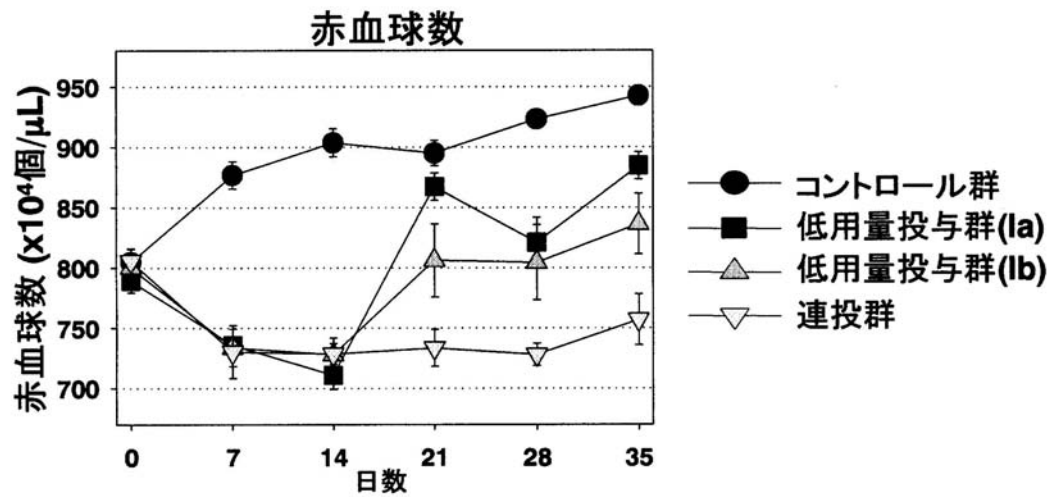
【図5】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの間歇投与における、赤血球数の経時変化を示した図である。(実施例2)

【図6】インスリン抵抗性改善剤である化合物Aの間歇投与における、各群の心重量の比較を示した図である。(実施例2)

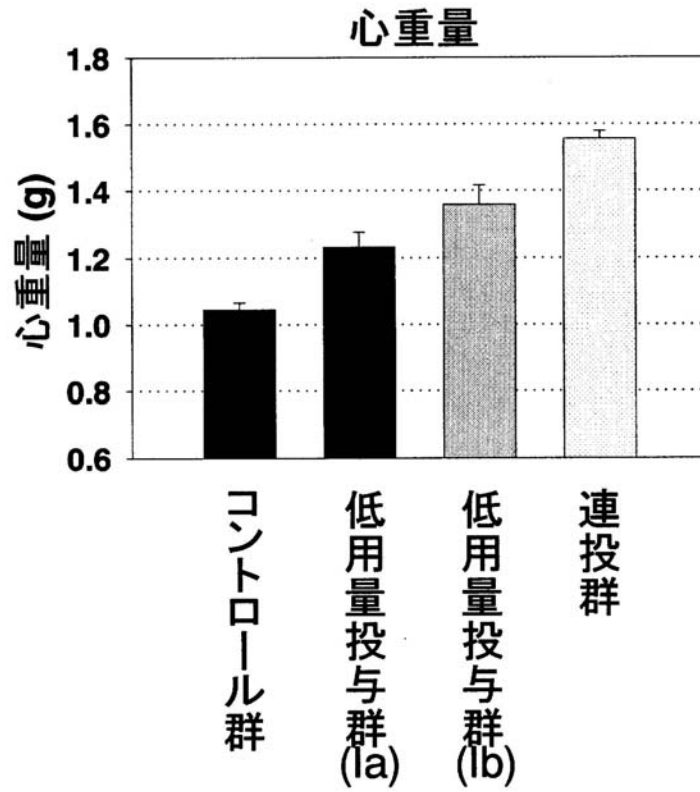
【図 1】



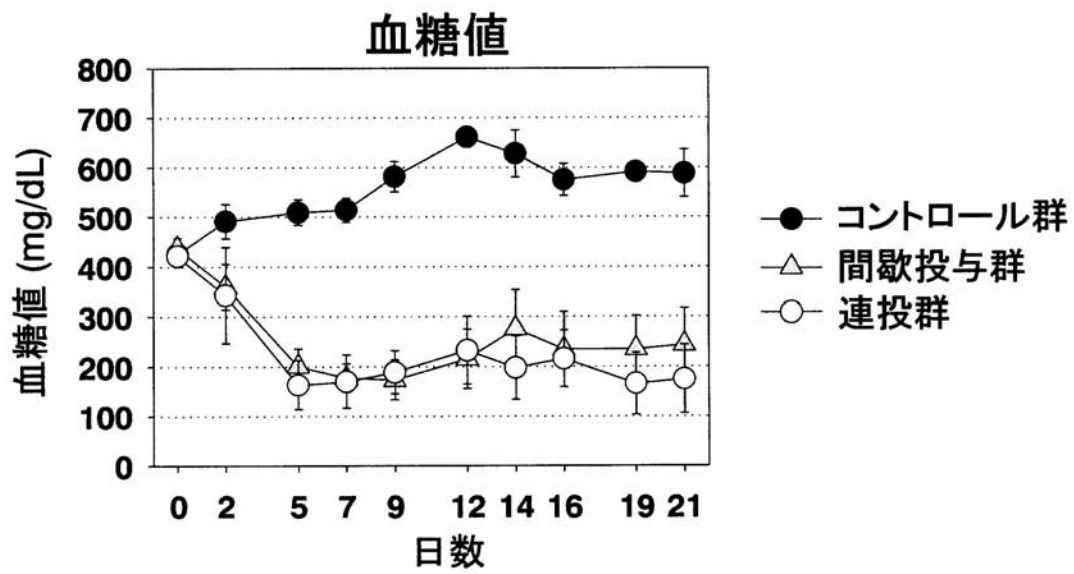
【図 2】



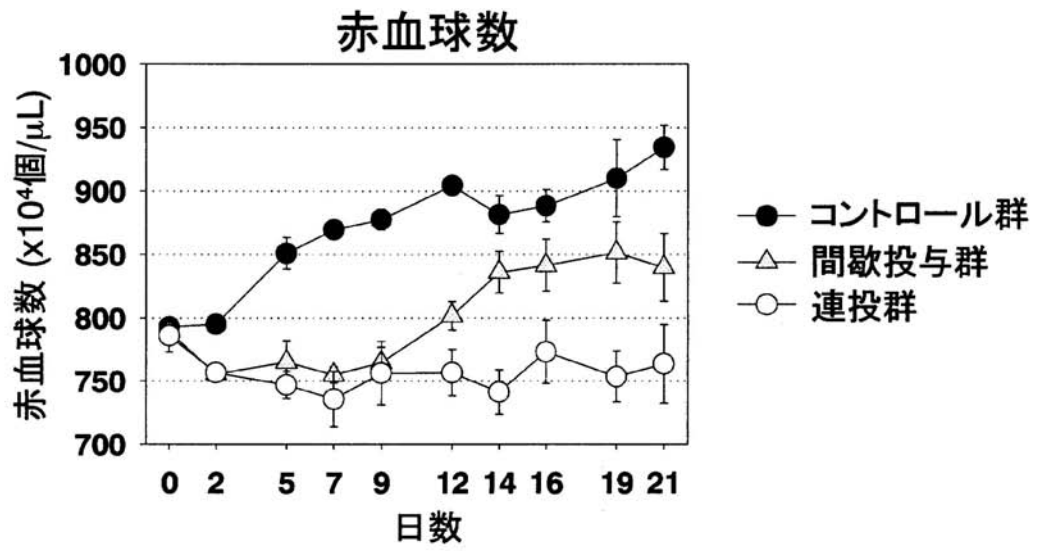
【図 3】



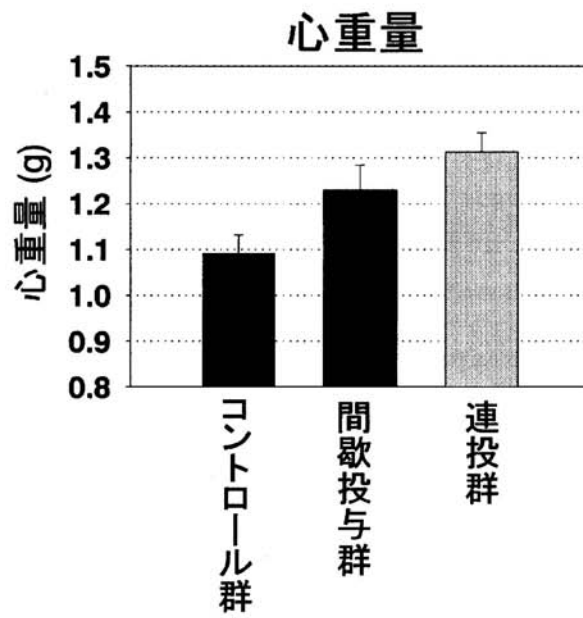
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	

(72)発明者 大隅 潤

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZC35

4C086 AA01 AA02 BC69 BC82 GA06 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZC35

4C206 AA01 AA02 DA21 JA06 MA01 MA04 NA14 ZC35