

(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2007-512381

(P2007-512381A)

(43) 公表日 平成19年5月17日(2007.5.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-541869 (P2006-541869)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成16年11月30日 (2004.11.30)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月27日 (2006.7.27)		スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/013587		ユトラーセ 3 5
(87) 国際公開番号	W02005/053661	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成17年6月16日 (2005.6.16)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	0327840.5	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成15年12月1日 (2003.12.1)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	アクセル・マイビューチャー
			スイス、ツェーハー 4 0 5 8 バーゼル、
			クララシュトラーセ 9 番
		F ターム (参考)	4C072 AA03 BB03 CC01 CC12 DD07
			EE09 FF16 GG07 HH01
			4C084 AA20 MA02 NA05 ZA07 ZA08
			ZB15
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬的組み合わせ

(57) 【要約】

少なくとも1個のmTOR阻害剤を含む医薬的組み合わせならびに関節炎またはリウマチ性関節炎およびそれに附随する障害の処置におけるそれらの使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) m T O R 阻害剤、および
b) 関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤
を含む、医薬的組み合わせ剤。

【請求項 2】

関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤と組み合わせて使用すべき、関節炎、リウマチ性関節炎またはそれに附随する障害の処置用医薬の製造のための、m T O R 阻害剤の使用。

10

【請求項 3】

医薬が、中程度から重度のリウマチ性関節炎を有する対象において進行を遅延させるために使用し、かつ、関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤と組み合わせて使用する、請求項 2 記載の使用。

【請求項 4】

対象におけるマクロファージまたは滑膜繊維芽細胞増殖の減少または阻害のための医薬(ここで、該医薬を所望により治療的有効量の関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤と組み合わせて使用する)の製造における、m T O R 阻害剤の使用。

【請求項 5】

医薬を対象における侵襲性繊維状パンスの塊形成の減少または阻害に使用する、請求項 4 記載の使用。

20

【請求項 6】

疼痛の予防、軽減または処置用医薬(ここで、該医薬を所望により治療的有効量の関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤と組み合わせて使用する)の製造における、m T O R 阻害剤の使用。

【請求項 7】

発熱の予防、軽減または処置用医薬(ここで、該医薬を所望により治療的有効量の関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤と組み合わせて使用する)の製造における、m T O R 阻害剤の使用。

30

【請求項 8】

m T O R 阻害剤を 1 個またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、マクロファージまたは滑膜繊維芽細胞増殖の減少もしくは阻害、疼痛の予防、軽減もしくは処置または発熱の予防、軽減もしくは処置のための医薬組成物。

【請求項 9】

処置を必要とする対象における関節炎、リウマチ性関節炎またはそれに附随する障害を処置する方法であって、該対象に治療的有効量の m T O R 阻害剤および関節炎またはリウマチ性関節炎に対して臨床活性を有することが示されている少なくとも 1 個の併用剤を投与することを含む、方法。

【請求項 10】

m T O R 阻害剤が 40 - 0 - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシンである、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の使用、組成物または方法。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、少なくとも m T O R 阻害剤、例えばラパマイシンまたはラパマイシン誘導体を含む医薬的組み合わせ剤、ならびに関節炎またはリウマチ性関節炎およびそれに附随する障害の処置におけるそれらの使用に関する。

【0002】

50

リウマチ性関節炎(RA)は、人口の1から2%に影響を与え、関節の破壊および機能不全をもたらす可能性のある、進行性の病気である。それは、滑膜の過増殖と、その後の軟骨および骨に侵襲し、侵食する繊維性パ Nusantara の形成により特徴付けられる。

【0003】

従って、例えば生体、特に関節または椎骨に影響する症状または病気の軽減、緩和、安定化またはそれからの救済を含む、または中程度から重度のリウマチ性関節炎、症状軽減用抗リウマチ剤への応答が不十分な進行性、もしくは侵食性リウマチ性関節炎における進行(関節の破壊)の遅延を含む、関節炎またはリウマチ性関節炎の処置に有効な薬剤の必要性がある。さらなる要求は副作用の軽減である。

【0004】

本発明により、少なくともmTOR阻害剤と、例えば下記に定義の通りの併用剤の組み合わせ剤は、関節炎またはリウマチ性関節炎およびそれに附随する障害に有利な作用を有し、例えば関節炎またはリウマチ性関節炎の徴候および症状を減少することが判明した。

【0005】

本発明の特定の発見によって、下記が提供される。

1.

a) mTOR阻害剤、および

b) 関節炎またはリウマチ性関節炎、例えばRAに対して臨床活性を有することが示されている少なくとも1個の併用剤を含む医薬的組み合わせ剤。

【0006】

2.1 処置を必要とする対象における関節炎、リウマチ性関節炎またはそれに附随する障害の処置法であって、該対象に、治療的有効量のmTOR阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体、および少なくとも1個の例えば下記に示す通りの併用剤を、例えば、同時にまたは連続して併用投与することを含む、方法。

【0007】

関節炎およびリウマチ性関節炎の例は、例えばRA、慢性進行性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、多発性関節炎、強直性脊椎炎、多発性軟骨炎または骨関節症である。このような疾患と関連する障害は、例えば疼痛、発熱、マクロファージまたは滑膜繊維芽細胞増殖または侵襲性繊維性パ Nusantara の塊形成を含む。

【0008】

2.2 中程度から重度のリウマチ性関節炎を有する対象における進行、関節の破壊を遅延する方法であって、該対象に、治療的有効量のmTOR阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体、および少なくとも1個の例えば下記に示す通りの併用剤を、例えば、同時にまたは連続して併用投与することを含む、方法。

【0009】

従って本発明はまた下記を提供する：

2.3 処置を必要とする対象における、マクロファージまたは滑膜繊維芽細胞増殖を減少または阻害する方法であって、該対象に治療的有効量のmTOR阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体を、所望により、治療的有効量の少なくとも1個の例えば下記に示す通りの併用剤と組み合わせて、例えば、同時にまたは連続して投与することを含む、方法。

【0010】

2.4 処置を必要とする対象における侵襲性繊維性パ Nusantara の塊形成を減少または阻害する方法であって、該対象に治療的有効量のmTOR阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体を、所望により、治療的有効量の少なくとも1個の例えば下記に示す通りの併用剤と組み合わせて、例えば、同時にまたは連続して投与することを含む、方法。

【0011】

2.5 処置を必要とする対象における、例えば関節炎またはリウマチ性関節炎疾患と関

10

20

30

40

50

連する疼痛の予防、軽減または処置の方法であって、該対象に治療的有効量の m T O R 阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体を、所望により、治療的有効量の少なくとも 1 個の例えば下記に示す通りの併用剤と組み合わせて、例えば、同時にまたは連続して投与することを含む、方法。

【 0 0 1 2 】

2.6 処置を必要とする対象における、例えば関節炎またはリウマチ性関節炎疾患と関連する発熱の予防、軽減または処置の方法であって、該対象に治療的有効量の m T O R 阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体を、所望により、治療的有効量の少なくとも 1 個の例えば下記に示す通りの併用剤と組み合わせて、例えば、同時にまたは連続して投与することを含む、方法。

10

【 0 0 1 3 】

3. 方法 2.1 から 2.6 のいずれか一つに使用するのための、本明細書に記載の医薬的組み合わせ剤。

【 0 0 1 4 】

4.1 m T O R 阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体を、1 個またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、方法 2.1 から 2.6 のいずれか一つに使用するのための、医薬組成物。

【 0 0 1 5 】

4.2 方法 2.1 から 2.6 のいずれか一つに使用するのための、m T O R 阻害剤、例えば、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体、例えば式 I の化合物。

20

【 0 0 1 6 】

4.3 方法 2.1 から 2.6 のいずれか一つに使用するのための医薬の製造において使用するのための、m T O R 阻害剤、下記に定義の通りの、例えばラパマイシンまたはその誘導体、例えば式 I の化合物。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用する“医薬的組み合わせ剤”なる用語は、1 個以上の活性成分の混合または組み合わせによりもたらされる製品を意味し、かつ、活性成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせ剤の両方を含む。本明細書で使用する“併用投与”または“組み合わせ投与”などは、選択した治療剤を、単独の患者に投与することを意味し、そして、薬剤が必ずしも同じ経路でまたは同時に投与されるものではない処置レジメンを含むことを意図する。

30

【 0 0 1 8 】

用語“固定された組み合わせ”は、この用語が本明細書で使用されている限り、例えば m T O R 阻害剤および併用剤を、両方とも患者に同時に一つの物または投与量の形で投与することを意味する。

【 0 0 1 9 】

“固定されていない組み合わせ”は、この用語が本明細書で使用されている限り、活性成分、例えば m T O R 阻害剤および併用剤を両方とも患者に別々の物として、一緒に、同時にまたは特定の時間制限なしに連続して投与することを意味し、ここで、このような投与が体内で 2 個の化合物の治療的有効レベルを、好ましくは同時に提供する。例として、固定されていない組み合わせは、各々 1 個の活性成分を含む 2 個のカプセルであり、ここで、その目的は、患者が体内で両方の活性成分の一体となった処置を達成することである。

40

【 0 0 2 0 】

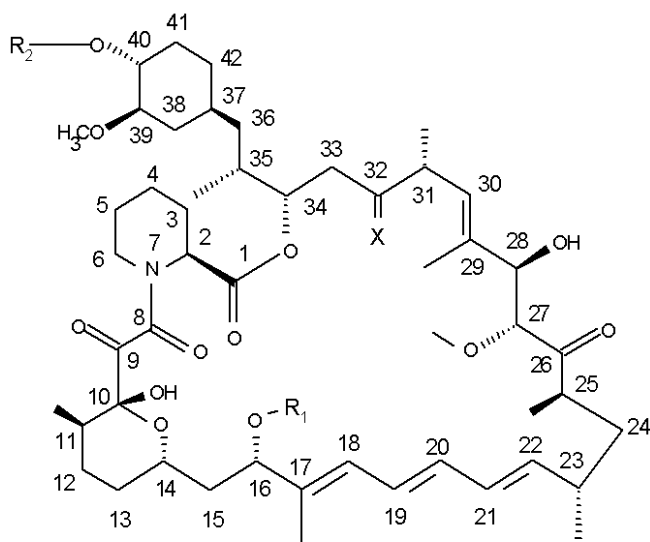
m T O R 阻害剤は、細胞内 m T O R (“ラパマイシンの哺乳類標的”)を標的とする化合物である。m T O R は、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 - キナーゼ) 関連キナーゼのファミリーメンバーである。ラパマイシンおよびラパマイシン誘導は、m T O R 経路を、その細胞内受容体 F K B P 1 2 (F K 5 0 6 結合性タンパク質 1 2) との複合体を介して阻害する。

【 0 0 2 1 】

50

ラパマイシンは、ストレプトマイセス・ヒグロスコピクス (*Streptomyces hygroscopicus*) により産生される既知のマクロライド系抗生物質である。ラパマイシン誘導体は、m T O R 阻害特性を有する置換ラパマイシン、例えば 40 および / または 16 および / または 32 の位置を置換されたラパマイシン、例えば式 I

【化 1】



10

20

〔式中、

R_1 は CH_3 または $C_3 - 6$ アルキニルであり、

R_2 は H 、 $-CH_2 - CH_2 - OH$ 、3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロパノイルまたはテトラゾリルであり、そして

X は $=O$ 、 (H, H) または (H, OH) である。

ただし、 X が $=O$ であり、そして R_1 が CH_3 であるとき、 R_2 は H 以外である。]

の化合物または、 R_2 が $-CH_2 - CH_2 - OH$ であるとき、そのプロドラッグ (例えば生理学的に加水分解可能なそのエーテル、例えば $-CH_2 - CH_2 - O - C_{1-8}$ アルキル) を意味する。

30

【0022】

代表的な式 I のラパマイシン誘導体は、例えば 32 - デオキソラパマイシン、16 - ペント - 2 - イニルオキシ - 32 - デオキソラパマイシン、16 - ペント - 2 - イニルオキシ - 32 (S または R) - ジヒドロ - ラパマイシン、16 - ペント - 2 - イニルオキシ - 32 (S または R) - ジヒドロ - 40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、40 - [3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシ - メチル) - 2 - メチルプロパノエート] - ラパマイシン (CCI779 と呼ばれる) または 40 - エピ - (テトラゾリル) - ラパマイシン (ABT578 と呼ばれる) である。好ましい化合物は、例えば WO94/09010 の実施例 8 に記載の 40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン (以後化合物 A と呼ぶ)、または WO96/41807 に記載の 32 - デオキソラパマイシンまたは 16 - ペント - 2 - イニルオキシ - 32 (S) - ジヒドロ - ラパマイシンである。

40

【0023】

ラパマイシン誘導体はまた、例えば WO98/02441、WO01/14387 および WO03/64383、例えば AP23573、AP23464、AP23675 または AP23841 に記載の通りの、いわゆるラパログを含み得る。

【0024】

ラパマイシン誘導体のさらなる例は、名称 T A F A - 93、バイオリムス - 7 またはバイオリムス - 9 として記載のものである。

【0025】

本発明に従い使用するための併用剤 b) は、化合物の下記群から選択し得る：

i) 代謝拮抗剤、例えばメトトレキサート；

50

ii) TNF - 阻害剤；例えば組み換えDNA法により産生した、例えば生物学的分子、例えばTNF - に対する抗体、例えばアダリムマブ(Humira^{T M})のようなヒトモノクローナル抗体、インフリキシマブ(Remicade^{T M})のようなキメラ(マウスおよびヒト)モノクローナル抗体、TNF受容体のリガンド結合部分を含む融合タンパク質、例えばヒトIgG1のFc部分に連結した75 - kd(p75)TNF受容体のリガンド結合領域の二量体融合タンパク質であるエタネルセプト(Enbrel^{T M})、アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えばISIS104838；または低分子量化合物、例えばピリジニルアミド、例えばJM34[N-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-フラン-2-カルボキサミド]またはJM42[N-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)5-プロモフラン-2-カルボキサミド]；

10

iii)インターロイキンアンタゴニスト、例えばIL-1R阻害剤、例えばアナキンラ(Kineret^{T M})、IL-6R阻害剤、例えば抗IL-6Rモノクローナル抗体、例えばアトリズマブ(Chugai MRA)のようなヒトモノクローナル抗体；

iv) p38MAPキナーゼ阻害剤、例えばピリジニルイミダゾール化合物、例えばSB203580；キノリン-2-オンまたはイソキサゾロ[3,4-c]キノリン-2-オン、例えばICX56238890またはICX56319223(3-[3-(4-クロロフェニル)-3-ナフタレン-2-イルアミノ]-プロパノイル]-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン)；SCIO-323、SCIO-469；VX-702；

v)シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばセレコキシブ(Celebrex^{T M})、ロフェコキシブ(Vioxx^{T M})、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリアルアミノフェニル酢酸、例えばルミラコキシブ(Prexige^{T M})；

20

vi)RAに有用なスルホンアミド化合物、例えばスルファサラジン(5-(Ip-(2-ピリジルスルファモイル)フェニルアゾ)サリチル酸)；

vii)抗マラリア化合物、例えばヒドロキシクロロキニンまたはクロロキニン；

viii)鎮痛剤、例えばサリチル酸またはその誘導体、例えばアセチルサリチル酸、またはベンゼン酢酸誘導体、例えばイブフェナック、イブプロフェンまたはイブプロキサム。

【0026】

特許出願または科学文献の引用が成されている各場合、本化合物に関連する対象を本明細書に引用により包含する。同様に、その中に記載されているその薬学的に許容される塩、対応するラセミ体、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変体、ならびに存在するとき対応する結晶修飾体、例えば溶媒和物、水和物および多形態が包含される。本発明の組み合わせ剤において活性成分として使用する化合物は、各々引用文献に記載の通り製造し、かつ投与できる。また、本発明の範囲内なのは、上記に明示の2個または以上の別々の活性成分の組み合わせであり、すなわち本発明の範囲内の医薬的組み合わせ剤は、3個またはそれ以上の活性成分を含み得る。さらに第一剤および併用剤の両方が同一の成分ではない。

30

【0027】

上記に明示の通りの関節炎またはリウマチ性関節炎疾患の処置におけるmTOR阻害剤およびそれらの組み合わせ剤の有用性は、動物試験法、ならびに、臨床で、例えば、下記に記載の方法に従って証明し得る。

40

【0028】

A.1 ヒトリウマチ滑膜繊維芽細胞の自発的増殖に対する効果

RA患者の滑膜組織のコラゲナーゼ消化により得た滑膜細胞を、トリプシン/EDTAで解離し、ゼラチン被覆ペトリ皿中で、10%ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、50U/ml ペニシリン-50mg/mlストレプトマイシン(全てGibcoから)、および10mM HEPES添加RPMI 1640培地中、懸濁培養として培養する。滑膜細胞を2から8回の継代で実験に使用する。細胞増殖の評価は、Amershamから得たアッセイキットを使用してプロモデオキシウリジン取り込みの測定による細胞中のDNA合成の直接検出を使用して、または、インキュベーション時間の最後の生存細胞の直接計数のいずれかを使

50

用して成す。細胞を、最初に 2×10^5 細胞 / ウェルで播種する。統計学的分析はステューデントの t 検定による。mTOR 阻害剤、例えば式 I の化合物、例えば化合物 A は滑膜細胞の増殖を両方の基準で有意に抑制する。プロモデオキシウリジン法の場合、最大効果は、10 pM 濃度で観察される。直接細胞計数は、濃度が 10 nM に到達したとき最大効果を示す。ラパマイシンでの試験は、滑膜細胞増殖を総細胞内 ATP レベルの測定により評価したとき、抑制は 10 pM で最大であることを示す。

【0029】

A.2 抗発熱効果

LPS 発熱。 リポポリサッカライド (LPS) の 5 ml / kg の 100 μ g / kg の用量を皮下注射で投与し、2 時間後、体温を直腸体温計を使用して測定する。次いで、ラットをそれらの体温反応に従い、適合させた処置群に置く。+4 時間目に、mTOR 阻害剤を p.o. 投与し、最終体温を再び +6 時間目に測定する。体温の上昇を各動物について計算し、媒体処置群と比較して、各処置群の % 阻害を決定する。

10

【0030】

IL-1 発熱。 ベースライン体温を測定し、ラットを適合させた群に置く。動物に mTOR 阻害剤 (0.5、2 または 4 mg / kg) p.o. を投与し、30 分後、100 ng IL-1 を i.v. 注射する。+4 時間目に、最終体温を測定し、LPS 発熱について % 阻害を計算する。

これらのアッセイにおいて、mTOR 阻害剤は LPS および IL-1 誘導発熱を阻害する。化合物 A は、LPS および IL-1 誘導発熱の両方の用量依存的阻害を、各々 1.9 (1.21 - 2.41)_{95%} および < 0.54 mg / kg p.o. の ED₅₀ で示す。

20

【0031】

A.3 炎症性疼痛のモデルにおける抗侵害受容性活性

痛覚過敏を足底内酵母注射により誘発し、侵害受容を、動物が鳴くかまたは加圧パッドから足を引っ込めるまで、足に圧力を増加させながら加えることにより測定する。雌 OFA ラットが鳴くか足を引っ込めるのを誘発するのに必要な基線圧力を測定し (-2 時間)、続いて、100 μ l の水中の 20% 酵母懸濁液を後肢に足底内注射する。ラットをラパマイシンまたはその誘導體 (0.5、2 または 4 mg / kg) または媒体 (食塩水) p.o. で 2 時間後経口処置し (0 時間)、加圧試験を投与 1 時間および 2 時間後に繰り返す。これらの時点での化合物処置ラットが鳴くかまたは足を引っ込めるのを誘発するのに必要な圧力を媒体誘発処置動物のものと比較する。

30

これらのアッセイにおいて、mTOR 阻害剤は足痛覚過敏を阻害する。化合物 A は、2 mg / kg 用量で 1 時間後のならびに 4 mg / kg p.o. 用量で 1 時間および 2 時間後の両方の足痛覚過敏を有意に阻害する。

【0032】

B 臨床試験

適切な臨床試験は、リウマチ性関節炎の患者での、オーブラベル、非無作為、用量漸増試験である。このような試験は、例えば本発明の組み合わせ剤の活性成分の相乗性を立証し得る。関節炎疾患に対する有益な効果は、直接これらの治験結果を介して、または、当業者にそれ自体既知の治験デザインの変化により、決定できる。このような治験は、特に、活性成分を使用した単剤療法と、本発明の組み合わせ剤の効果の比較に適している。好ましくは、mTOR 阻害剤 (a) の用量を最大耐用量に到達するまで漸増し、併用剤 (b) を固定用量で投与する。あるいは、薬剤 (a) を固定用量で投与し、併用剤 (b) を漸増する。各患者は、mTOR 阻害剤 (a) の投薬を毎日または断続的に受ける。処置の効果は、このような治験で、例えば、12、18 または 24 週間後、圧痛のある関節の数または腫脹のある関節の数の評価により決定できる。

40

【0033】

あるいは、プラセボ対照、二重盲試験を、本明細書に記載の本発明の組み合わせ剤の効果立証のために使用できる。

メトトレキサート部分応答者の 120 名の患者を 2 群に無作為化し、バックグラウンド

50

のメトトレキサート処置をしながら、mTOR阻害剤a)またはプラセボを1日1回12週間投与する。ベースライン前に最初のスクリーニング来院(-21から-7日目)がある。疾患状態をスクリーニングおよびベースライン来院時に評価する。患者は12週間の処置期間中、1週目、2週目、4週目、8週目および12週目ならびにフォローアップ期間中14週目、16週目、20週目および24週目に来院する。

【0034】

治験への患者の包含基準：1988年改変ARA基準により定義されたRAと診断されており、6ヶ月より長い疾患期間でなければならない。全ての患者は、下記パラメーターにより定義される活動性RAを有しなければならない：

- 治験参加時に、58/60関節計数に基づいて、少なくとも6個の腫脹したおよび9個の圧痛のある関節
- 下記の1個：赤血球沈降速度(ESR) > 28 mm/時間、C反応性タンパク質(CRP) > 1.5 mg/dLまたは朝のこわばり > 45分

患者は、メトトレキサートを少なくとも16週間投与されており、1日目の少なくとも8週間前から安定した投与量(≥ 7.5 mg/週)経路でなければならない。彼らは同じ一日量のメトトレキサートを12週間の処置のコースの間受ける。

【0035】

一次効果結果測定は、RAの改善のためのACR20基準の達成であり、各群におけるACR20基準に合う患者の比率を測定する。ACR20基準は、5個の変数(身体障害の程度HAQ_i、患者総括的評価、医師総括的評価、疼痛およびCRP/ESRレベル)のうち少なくとも3個の20%改善に加えて、圧痛のある関節数および腫脹した関節数の両方の20%改善と定義する。

【0036】

mTOR阻害剤、例えば化合物Aの、例えば6 mg/日の用量での、メトトレキサートと組み合わせた投与は、プラセボ群と比較して優れたACR20に従った応答を導く。例えば、化合物Aで得た結果は下記の通りである：

【表1】

ACR20までのACR応答者(%で)		
時間	化合物A	プラセボ
2週目	14.8	11.7
12週目	36.1	16.7

【0037】

本発明の医薬的組み合わせ剤の投与は、本発明の組み合わせ剤に使用する薬学的活性成分の一方のみを適用した単剤療法と比較して、有益な効果、例えば症状の緩和、進行の遅延または阻害に関して、例えば相乗的治療効果を、および/または、例えば生活の質の改善または罹病率の低下のような効果を提供する。

【0038】

さらなる利益は、本発明の組み合わせ剤の活性成分の低用量を使用でき、例えば、必要な投与量がしばしば少ないだけでなく、また少ない頻度でも投与され、これは副作用の発生または重症度を低下させ得る。これは処置すべき患者の望みおよび要求に合う。

【0039】

関節炎、リウマチ性関節炎またはそれに附随する障害に対して併用で治療的有効量の、本発明の組み合わせ剤を含む医薬組成物を提供することが本発明の一つの目的である。この組成物において、mTOR阻害剤a)および併用剤(b)と一緒に、交互にまたは別々に、一つの組み合わせ単位投与形態でまたは2個の別々の単位投与形態で投与し得る。単位投与形態はまた固定された組み合わせであり得る。

【0040】

mTOR阻害剤a)および併用剤b)の別々の投与のための、または固定された組み合わ

10

20

30

40

50

せでの、すなわち、少なくとも2個の組み合わせパートナー a) および b) を含む1個のガレヌス製剤の投与のための、医薬組成物はそれ自体既知の方法で製造でき、それらはヒトを含む哺乳動物(温血動物)への経腸、例えば経口または直腸、および非経腸投与に適し、治療的有効量の少なくとも1個の薬学的に活性の組み合わせパートナーを単独で、例えば上記の通り、またはとりわけ経腸または非経腸投与に適した1個またはそれ以上の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせるものである。

【0041】

適当な医薬組成物は、例えば、約0.1%から約99.9%、好ましくは約1%から約60%の活性成分(複数もある)を含む。経腸または非経腸投与のための組み合わせ治療用医薬製剤は、例えば、錠剤、カプセルまたは坐薬、またはアンプルのような単位投与形態のものである。特記されない限り、これらはそれ自体既知の方法で、例えば慣用の混合、造粒、溶解または凍結乾燥工程の手段で製造する。必要な有効用量が複数の投与単位の投与により達成できるため、各投与形態の個々の投与量に含まれる組み合わせパートナーの単位含量がそれ自体有効量を構成する必要はないことは、認識されよう。

10

【0042】

例えば、本発明の関節炎、リウマチ性関節炎またはそれに附随する障害の進行の遅延または処置の方法は、併用で治療的有効量の、例えば、本明細書に記載の量に対応する、好ましくは相乗的有効量の、例えば、毎日のまたは断続的投与での、(i)遊離形または薬学的に許容される塩形のmTOR阻害剤 a) の投与および(ii)遊離形または薬学的に許容される塩形の併用剤 b) の、同時のまたは任意の順番で連続した投与を含む。本発明の組み合わせ剤の個々の組み合わせパートナーは、治療経過中に異なる時点で別々に、または、同時に、分割したまたは1個の組み合わせ形態で投与できる。さらに、投与なる用語はまた、インビボで組み合わせパートナーそれ自体に変換する組み合わせパートナーのプロドラッグの使用も包含する。本発明は、従って、同時にまたは交互に処置する全てのこのようなレジメンを包含すると理解すべきであり、用語“投与”もそれに準じて解釈すべきであることは理解されよう。

20

【0043】

本発明の組み合わせ剤に用いる組み合わせパートナーの各々の有効投与量は、用いる特定の化合物または医薬組成物、投与形態、処置すべき状態、処置している状態の重症度に依存して変化し得る。通常技術の医師、臨床医または獣医師は、該状態の軽減、回復または進行の停止に必要な単独活性成分の有効量を容易に決定し、処方できる。毒性なしに効果を産生する範囲内の活性成分の濃度を達成するための精密な最適化は、特に、併用剤 b) が小分子であるとき、標的部位に対する活性成分の利用能の動態に基づいたレジメンを必要とする。

30

【0044】

mTOR阻害剤 a) の一日量は、もちろん、様々な因子、例えば選択した化合物、処置すべき特定の状態、および所望の効果に依存して変化するであろう。しかしながら、一般に、一回投与または分割投与で、約0.01から5 mg/kg/日、特に0.5から5 mg/kg/日の一日量の薬剤 a) の投与により、十分な結果が達成される。好ましい一日用量範囲は、一回投与または分割投与で約0.1から30 mgである。mTOR阻害剤 a)、例えば化合物 A は、任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤、カプセル、飲溶液の形で、または非経腸的に、例えば注射用溶液または懸濁液の形で投与し得る。経口投与用の適当な単位投与形態は、約0.05から15 mg活性成分、通常0.25から10 mgの、例えば化合物 A を、1個またはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。

40

【0045】

併用剤 b) は、当分野で既知の用量範囲で、例えば既知の範囲の少ない方の用量で投与し得る。

【0046】

メトトレキサートは、ヒトに下記用量範囲で投与し得る：2日毎または3日毎に0.1 m

50

g / kg / 日 p . o . .。

インフリキシマブは、ヒトに下記用量範囲で投与し得る：断続的、例えば1週目、2週目および6週目、その後、8週毎に3 mg / kg iv。

エタネルセプトは、ヒトに下記用量範囲で投与し得る：2 × 25 mg / 週。

セレコキシブは、ヒトに下記用量範囲で投与し得る：200 - 400 mg / 日 p . o . .。

ラパマイシンまたはその誘導体は、本発明のに従った使用で必要な投与量で十分耐容性である。例えば、化合物Aの4週間毒性試験でのNTE Lは、ラットで0.5 mg / kg / 日およびサルで1.5 mg / kg / 日である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/013587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61K31/519 A61K31/436 A61P19/02		
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		
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, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/41807 A (SANDOZ LTD; SANDOZ-PATENT-GMBH; SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSC) 27 December 1996 (1996-12-27) cited in the application page 27, paragraph 2	1
Y	page 25, paragraph 6	1-9
X	WO 03/064383 A (ARIAD GENE THERAPEUTICS, INC; BERSTEIN, DAVID, L; METCALF, CHESTER, A.) 7 August 2003 (2003-08-07) cited in the application claim 37	1
Y	claim 32	1-9
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 20 October 2005		Date of mailing of the international search report 26/10/2005
Name and mailing address of the ISA 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) 340-3018		Authorized officer Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/013587

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/027671 A (EIRX THERAPEUTICS LIMITED; L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY; LE CENTRE NATION) 3 April 2003 (2003-04-03) page 23, line 21 - line 22 page 24, line 10 - line 12	1
X	WO 03/057218 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; PRESCOTT, MARGARET FORNEY; SCHULER,) 17 July 2003 (2003-07-17) page 4, paragraph 4 page 5, paragraph 5	1,10
X	FORRE O ET AL: "NEW TREATMENT POSSIBILITIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS" SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, ALMQVIST & WIKSELL PERIODICAL CO., STOCKHOLM, SE, vol. 29, no. 2, 2000, pages 73-84, XP000946746 page 81, column 1, paragraph 3 - paragraph 4	1-10
Y	WO 94/09010 A (SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SANDOZ-PATENT-GMBH;) 28 April 1994 (1994-04-28) cited in the application page 5, paragraph 6 - page 6, paragraph 1	1-10
Y	BOERBOOMS A M T ET AL: "Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis" SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 24, no. 6, June 1995 (1995-06), pages 411-421, XP004677400 ISSN: 0049-0172 abstract	1-10
Y	CHOI H K ET AL: "Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 359, no. 9313, 6 April 2002 (2002-04-06), pages 1173-1177, XP004792054 ISSN: 0140-6736 page 1173, column 1, paragraph 1	1-10
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/013587

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VAN EDE A E ET AL: "Methotrexate in rheumatoid arthritis: An update with focus on mechanisms involved in toxicity" SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 27, no. 5, April 1998 (1998-04), pages 277-292, XP004680773 ISSN: 0049-0172 abstract	1-10
P,X	WO 2004/073614 A (COMBINATORX, INCORPORATED; JOST-PRICE, EDWARD, ROYDON; BRASHER, BRADLE) 2 September 2004 (2004-09-02) claims 32,33,41-45,52	1-10
P,X	WO 03/106622 A (THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA; GRUPP, STEPHAN, A; BROWN, VAL) 24 December 2003 (2003-12-24) page 19, paragraph 3 - page 20, paragraph 1	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/013587**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. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 9 is 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 compound/composition.
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/013587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9641807	A	27-12-1996	AT 228135 T 15-12-2002
			AU 712193 B2 28-10-1999
			AU 6300696 A 09-01-1997
			BR 9609260 A 18-05-1999
			CA 2219659 A1 27-12-1996
			CN 1187821 A 15-07-1998
			CZ 9703922 A3 18-03-1998
			DE 69624921 D1 02-01-2003
			DE 69624921 T2 11-09-2003
			DK 833828 T3 17-03-2003
			EP 0833828 A1 08-04-1998
			ES 2187660 T3 16-06-2003
			FI 973991 A 09-12-1997
			HK 1014949 A1 09-07-2004
			HU 9802200 A2 01-02-1999
			IL 122212 A 26-08-2001
			JP 3226545 B2 05-11-2001
			JP 2000510815 T 22-08-2000
			NO 975432 A 26-11-1997
			NZ 311647 A 29-11-1999
			PL 323310 A1 16-03-1998
			PT 833828 T 28-02-2003
			RU 2158267 C2 27-10-2000
			SK 168297 A3 06-05-1998
			TR 9701567 T1 21-04-1998
			TW 410226 B 01-11-2000
			US 6200985 B1 13-03-2001
			US 5985890 A 16-11-1999
WO 03064383	A	07-08-2003	BR 0307544 A 07-12-2004
			CA 2472341 A1 07-08-2003
			CN 1646537 A 27-07-2005
			EP 1478648 A2 24-11-2004
			JP 2005516065 T 02-06-2005
WO 03027671	A	03-04-2003	NONE
WO 03057218	A	17-07-2003	AU 2003205586 A1 24-07-2003
			BR 0306858 A 03-11-2004
			CA 2472198 A1 17-07-2003
			CN 1615137 A 11-05-2005
			EP 1465624 A1 13-10-2004
			JP 2005514411 T 19-05-2005
WO 9409010	A	28-04-1994	AT 173736 T 15-12-1998
			AT 272063 T 15-08-2004
			AU 676198 B2 06-03-1997
			AU 4819293 A 09-05-1994
			CA 2145383 A1 28-04-1994
			CY 2125 A 21-06-2002
			CZ 9500899 A3 13-09-1995
			DE 69322282 D1 07-01-1999
			DE 69322282 T2 12-05-1999
			DE 69333577 D1 02-09-2004
			DE 69333577 T2 21-07-2005
			DK 663916 T3 09-08-1999
			EP 0663916 A1 26-07-1995
			ES 2124793 T3 16-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/013587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9409010 A		ES 2225919 T3	16-03-2005
		FI 951678 A	07-04-1995
		FI 20001943 A	04-09-2000
		HU 71232 A2	28-11-1995
		JP 3568800 B2	22-09-2004
		JP 11240884 A	07-09-1999
		JP 8502266 T	12-03-1996
		JP 3117462 B2	11-12-2000
		LU 91104 A9	29-11-2004
		NO 951312 A	08-06-1995
		NZ 256026 A	27-08-1996
		PL 308268 A1	24-07-1995
		PT 867438 T	30-11-2004
		RO 114451 B1	30-04-1999
		RU 2143434 C1	27-12-1999
		SK 46595 A3	09-08-1995
		US 5665772 A	09-09-1997
US 6440990 B1	27-08-2002		
WO 2004073614 A	02-09-2004	AU 2004212919 A1	02-09-2004
WO 03106622 A	24-12-2003	AU 2003247483 A1	31-12-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 K 31/436	
	C 0 7 D 498/18	

(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, 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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA04 NA05 ZA07 ZA08 ZB15 ZC75