

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3674873号
(P3674873)

(45) 発行日 平成17年7月27日(2005.7.27)

(24) 登録日 平成17年5月13日(2005.5.13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/65

A 6 1 K 31/65

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 31/405

請求項の数 18 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-220799
 (22) 出願日 平成5年9月6日(1993.9.6)
 (65) 公開番号 特開平6-192103
 (43) 公開日 平成6年7月12日(1994.7.12)
 審査請求日 平成12年8月11日(2000.8.11)
 (31) 優先権主張番号 07/940540
 (32) 優先日 平成4年9月4日(1992.9.4)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 593090673
 ザ リサーチ ファウンデーション オブ
 ステイト ユニヴァーシティ オブ ニ
 ユーヨーク
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 2 2
 4 6 アルバニ ステイト ユニヴァーシ
 ティ プラザ (番地なし)
 (74) 代理人 100059959
 弁理士 中村 稔
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 穴戸 嘉一
 (74) 代理人 100096194
 弁理士 竹内 英人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系抗炎症剤および事実上抗生物性のテトラサイクリンを含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

過度のメタロプロテイナーゼ活性に関連する組織 - 破壊的狀態に起因する、哺乳動物の骨欠損を低減させる組成物であって、

効果的な抗 - メタロプロテイナーゼ性を示すが、事実上抗生物性を示さない量のテトラサイクリンと、

効果的に抗 - メタロプロテイナーゼ性を示す量のテトラサイクリンと組み合わせて使用した場合に、組織破壊および/または骨欠損を有意に低減する量のオキシインドール類とを含むことを特徴とする上記組成物。

【請求項 2】

該テトラサイクリンがデジメチルアミノテトラサイクリンである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

該デジメチルアミノテトラサイクリンが、4-デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-5- オキシテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-7- クロロテトラサイクリン、4-ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、5a,6- アンハイドロ-4-ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、6-デオキシ-6- デメチル-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、6a- デオキシ-5- ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-12a- デオキシテトラサイクリンおよび4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a- デオキシテトラサイクリンからなる群から選ばれる請求項 2 記

10

20

載の組成物。

【請求項 4】

該デジメチルアミノテトラサイクリンが4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a-デオキシテトラサイクリンである請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

該テトラサイクリンが6a-ベンジルチオメチレンテトラサイクリン、テトラサイクリンの2-ニトリロ同族体類、テトラサイクリンのモノ-N-アルキル化アミド、6-フルオロ-6-デメチルアミノテトラサイクリン、11a-クロロテトラサイクリンおよび12a-デオキシテトラサイクリンおよびその誘導体からなる群から選ばれる請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

該オキシインドール類がテニダブである、請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 7】

該非抗生物質系のテトラサイクリンが、1日当たり0.1 mg/kg ~ 1日当たり24 mg/kgの範囲内の量で存在し、かつ該オキシインドール類が1日当たり0.3 mg/kg ~ 1日当たり3500 mg/ヒトなる範囲内の量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

該オキシインドール類が、関節炎を治療するのに使用される公知の抗-炎症剤の服用量の20% ~ 80%の範囲の量で存在する請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

該非-抗生物性のテトラサイクリンが、1日当たり2 mg/kg ~ 1日当たり18 mg/kgの範囲内の量で存在する請求項 8 記載の組成物。

20

【請求項 10】

過度のメタロプロテイナーゼ活性に関連する組織-破壊の状態に起因する骨欠損を低減させる組成物であって、

(a) 効果的な抗-メタロプロテイナーゼ性を示すが、事実上抗生物性を示さない量のテトラサイクリンと、

(b) 効果的に抗-メタロプロテイナーゼ性を示す量の該テトラサイクリンと組み合わせで使用した場合に、骨欠損を有意に低減する量のオキシインドール類とを含むことを特徴とする上記組成物。

【請求項 11】

該テトラサイクリンがデジメチルアミノテトラサイクリンである請求項 10 記載の組成物。

30

【請求項 12】

該デジメチルアミノテトラサイクリンが、4-デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-5-オキシテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-7-クロロテトラサイクリン、4-ヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン、5a,6-アンハイドロ-4-ヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン、6-デオキシ-6-デメチル-4-デジメチルアミノテトラサイクリン、6a-デオキシ-5-ヒドロキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-12a-デオキシテトラサイクリンおよび4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a-デオキシテトラサイクリンからなる群から選ばれる請求項 11 記載の組成物。

40

【請求項 13】

該デジメチルアミノテトラサイクリンが4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a-デオキシテトラサイクリンである、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

該テトラサイクリンが6a-ベンジルチオメチレンテトラサイクリン、テトラサイクリンの2-ニトリロ同族体類、テトラサイクリンのモノ-N-アルキル化アミド、6-フルオロ-6-デメチルアミノテトラサイクリン、11a-クロロテトラサイクリンおよび12a-デオキシテトラサイクリンおよびその誘導体からなる群から選ばれる請求項 10 記載の組成物。

【請求項 15】

50

該オキシインドール類がテニダブである請求項 10 記載の組成物。

【請求項 16】

該非 - 抗生物性のテトラサイクリンが、1 日当たり 0.1 mg/kg ~ 1 日当たり 24 mg/kg の範囲内の量で存在し、かつ該オキシインドール類が 1 日当たり 0.3mg/ヒト ~ 1 日当たり 3500 mg/ヒトなる範囲内の量で存在する請求項 10 記載の組成物。

【請求項 17】

該オキシインドール類が、関節炎を治療するのに使用される公知の抗 - 炎症剤の服用量の 20% ~ 80% の範囲の量で存在する請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

該非抗生物性のテトラサイクリンが、1 日当たり 2 mg/kg ~ 1 日当たり 18 mg/kg の範囲内の量で存在する請求項 17 記載の組成物。 10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、リウマトイド関節炎および過度のコラーゲン分解活性に関連する他の組織破壊状態の治療において有用な抗 - コラーゲン分解性組成物並びにかかる処方物の使用方法に関するものである。

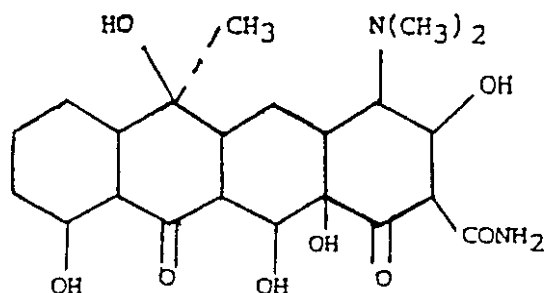
【0002】

【技術的背景】

テトラサイクリンは一群の天然並びに合成の幅広いスペクトルをもつ抗生物質を構成する。その親化合物であるテトラサイクリンは以下のような一般的な構造を示す。 20

【0003】

【化 1】



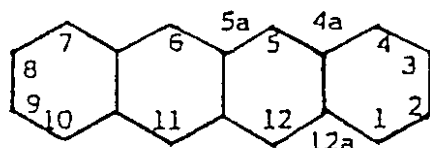
30

【0004】

環状核の位置番号は以下の式に示す通りである。

【0005】

【化 2】



40

【0006】

テトラサイクリン並びにその 5-OH 誘導体 (テラマイシン (Terramycin)) および 7-Cl 誘導体 (オーレオマイシン (Aureomycin)) は天然に存在し、かつ周知の抗生物質である。天然テ 50

テトラサイクリンはその抗生物質特性を損なうことなく修飾できるが、その際にその構造の幾つかの要素は維持されなければならない。該テトラサイクリンの基本構造に対して実施可能なおよび実施不可能な修飾は、ミッシャー(Mitscher)により「ザケミストリーオブテトラサイクリンズ(The Chemistry of Tetracyclines)」、第6章、マルセルデッカー出版社、N.Y. (1978) に概説されている。ミッシャーによれば、該テトラサイクリンリング系の5～9位における置換基は抗生物質特性の完全な喪失なしに修飾できるとされている。しかしながら、該基本リング系に対する変更または1～4位および10～12位における置換基の交換は、一般的に実質上抗生物質活性を失ったまたは事実上抗生物質活性をもたない合成テトラサイクリン類の形成へと導く。例えば、4-デジメチルアミノテトラサイクリンは通常非-抗生物質性テトラサイクリンであると考えられている。

10

テトラサイクリン抗生物質の使用は有効ではあるが、望ましからぬ副作用を生ずる恐れがある。例えば、抗生物質テトラサイクリン類の長期に渡る投与は健康状態におけるフローラ、例えば腸内細菌叢等を減少もしくは排除する可能性があり、また抗生物質耐性微生物の発生または通性の酵母並びに真菌の過度の成育に導く可能性がある。

【0007】

これらの抗生物質特性に加えて、テトラサイクリンはまたコラーゲン分解酵素、例えば哺乳動物のコラーゲナーゼ、マクロファージエラスターゼおよびバクテリアコラーゲナーゼの活性を阻害することも知られている(ゴルブ(Golub)等, J. Periodont. Res., 1985, 20, pp. 12-23; ゴルブ等, Crit. Revs. Oral Biol. Med., 1991, 2, pp. 297-332)。コラーゲンは、例えば骨、骨膜、目、皮膚、腱および歯肉等における結合組織マトリックスの主成分である。コラーゲナーゼはほんの僅かな型のバクテリアにより、および哺乳動物の幾つかの組織並びに細胞内で天然に生産されているにすぎず、これはコラーゲンを分解する。

20

哺乳動物のコラーゲナーゼによるコラーゲンの分解は結合組織内で生ずる正常かつ自然な成育-分解-再生過程の一部である。しかしながら、コラーゲナーゼの生成が過剰となる可能性がある。このような過度のコラーゲナーゼの生成は、しばしば結合組織の病的かつ衰弱的分解をもたらす。

マクナマラ(McNamara)等の米国特許第4,704,383号は、実質的に有効な抗生物質活性をもたないテトラサイクリン類がラットにおけるコラーゲン分解酵素活性を阻害することを開示している。マクナマラ等は、また非-抗生物質性のテトラサイクリン類が器官培養物中の骨吸収を減じることを報告しているが、その臨床的研究に関しては何等報告しなかった。

30

【0008】

早くから、ゴルブ等の米国特許第4,666,897号は、テトラサイクリン類(市販品として入手できるこの薬物の抗生物質剤形を含む)が、過度の哺乳動物のコラーゲン分解酵素活性を阻害して、一般に骨吸収中に起こる崩壊を含めて、結合組織崩壊の低下をもたらすことを開示した。

非-抗生物質性テトラサイクリン類をも含めて、テトラサイクリン類がラット中の関節炎の治療において有効であることを示唆する多数の報告がある。例えば、ゴルブ(Golub)等, 「テトラサイクリン類(TCs)はメタロプロテイナーゼ(MPs)を阻害する: 関節炎および糖尿病に罹患したラットにおけるインビボ効果および新規なインビトロでの研究(Tetracyclines (TCs) Inhibit Metalloproteinases (MPs): In Vivo Effects In Arthritic And Diabetic Rats, And New In Vitro Studies)」(その要約はマトリックスメタロプロテイナーゼコンフェレンス(Matrix Metalloproteinase Conference)、デスティン、フロリダ、1989年、9月11-15日にて発表された)、ブリードベルド(Breedveld), 「サプレッションオブコラーゲンアンドアジュバントアルスリティスバイアテトラサイクリン(Suppression of Collagen And Adjuvant Arthritis By A Tetracycline)」、米国リュウマチ学会のノースイースタンリジョナルミーティング(Northeastern Regional Meeting of The Amer. Rheum. Assoc.), アトランティックシティー、ニュージャージー州、1987年、10月23-24日を参照のこと。非-抗生物質性テトラサイクリン類の骨欠損に及ぼす作用に関する関連する解説については、サイポス(Sipos)等の「唾液除去したラットの歯周病による歯槽骨欠

40

50

損に及ぼすコラーゲナーゼインヒビターの効果(The Effects of Collagenase Inhibitors On Alveolar Bone Loss Due To Periodontal Disease In Desalivated Rats)」を参照のこと(その要約はマトリックスメタロプロテイナーゼコンフェレンス(Matrix Metalloproteinase Conference)、デスティン、フロリダ、1989年、9月11-15日にて発表された)。

【0009】

抗生物作用以外のテトラサイクリン類の効果は、しかしながらリウマトイド関節炎に罹患したヒト患者についてはいまだ確立されていない。即ち、スキナー(Skinner)等は関節炎およびリュウマチ(Arthritis and Rheumatism), 1971, 14, pp. 727-732において、リウマトイド関節炎に罹患したヒトのテトラサイクリン療法には何等有意な利点が見られなかったことを報告した。但し、グリーンワルド(Greenwald)等は、J. Rheumatol., 1987, 14, pp. 28-32において、重度のリウマトイド関節炎に罹患したヒトへのテトラサイクリンの経口投与が、関節組織におけるコラーゲナーゼ活性を減ずることを報告した。

テトラサイクリン類とは異なり、非-ステロイド系の抗-炎症剤がリウマトイド関節炎並びに他の炎症性諸疾患の対症療法において有用であることは公知である。しかしながら、かかる薬剤は過剰量のコラーゲナーゼの存在により生ずる、腱、軟骨および骨を含む関節-結合組織の長期に及ぶ破壊を効果的に防止し得ない。

過度のコラーゲナーゼ活性は、また幾つかの皮膚疾患にも関与している。ホワイト(White), ランセット(Lancet), 1989, 4月29日, p. 966によれば、テトラサイクリン、ミノサイクリンは栄養障害性表皮水疱症の治療において有効であり、該疾患は真皮で生成される過剰のコラーゲナーゼに関連するものと考えられている、生命を脅かす皮膚状態である。

【0010】

皮膚疾患におけるテトラサイクリンの有効性はエリユースキー(Elewski)等によっても研究された(ジャーナルオブザアメリカンアカデミーオブデルマトロジー(Journal of the American Academy of Dermatology), 1983, 8, pp. 807-812)。エリユースキー等は、テトラサイクリン抗生物質が皮膚における抗-炎症活性をもち得ることを開示し、かつバクテリアに関連する皮膚疾患、例えばアクネにおける治療効果の一部は、直接的な抗生物質効果によるのではなく、バクテリアにより誘発された炎症の阻害に基く可能性があるものと推定した。

同様に、プレウィッグ(Plewig)等は、ジャーナルオブインベスティゲイティブデルマトロジー(Journal of Investigative Dermatology), 1975, 65, pp. 532-532において、抗微生物剤が炎症性皮膚疾患の治療において有効であるという仮説をテストするための実験を開示している。このプレウィッグ(Plewig)等の実験は、テトラサイクリン類がヨウ化カリウム斑(potassium iodide patches)により誘起されるプステルの治療において抗-炎症活性を有することを明らかにしている。

また、コラーゲナーゼが骨吸収に関与するという仮説も見られる。例えば、コーエン(Cowen)等は、バイオケミストリーインターナショナル(Biochemistry International), 1985, 11, pp. 273-280において、コラーゲナーゼの骨芽細胞産生が骨吸収の開始事象であり、破骨細胞により摂取される無機物を遊離するものと仮定している。

更に、デレッセ(Delaisse)等は、バイオケミカルアンドバイオフィジカルリサーチコミュニケーションズ(Biochemical and Biophysical Research Communications), 1985, 133, pp. 483-490において、コラーゲナーゼが骨吸収において決定的な役割を演じていることを提案している。このデレッセ等の研究は、哺乳動物のコラーゲナーゼおよび関連する組織メタロプロテイナーゼの阻害が骨コラーゲンの分解を防止し、かくして組織培養における移植マウス骨の吸収を阻害することを示している。

【0011】

通常のアクネにより生ずる炎症性皮膚疾患の治療に関する、非-ステロイド系抗-炎症剤と組み合わせたテトラサイクリンの使用が研究されている。ワン(Wang)等(ジャーナルオブアメリカンアカデミーオブデルマトロジー(Journal of American Academy of Dermatology), 1984, 11, pp. 1076-1081)はテトラサイクリンとイブプロフェン(ibuprofen)との

10

20

30

40

50

組み合わせを研究し、テトラサイクリンが通常のアクネに対して有効な薬剤であり、かつイブプロフェンがシクロオキシゲナーゼの阻害により生成する炎症の緩和に有用であることを見出した。ファンツ(Funt) (ジャーナルオブザアメリカンアカデミーオブデルマトロジー(Journal of the American Academy of Dermatology), 1985, 13, pp. 524-525)はテトラサイクリンミノサイクリンとイブプロフェンとを組み合わせることにより同様な結果を得たことを報告した。

上記研究の殆どにおいては、該テトラサイクリンはその抗生物性効果のために有効であると考えられていた。従って、上記マクナマラ等の特許の開示以外は、抗生物性テトラサイクリン類がその望ましからぬ副作用にも拘らず使用されていた。

上記研究にも拘らず、リウマトイド関節炎および過度のコラーゲン分解活性に関連する他の組織破壊的状態の長期に渡り有効な治療は依然として曖昧なままである。

10

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、本発明の目的はかかる治療法を提供することにある。本発明のもうひとつの目的は抗生物質テトラサイクリン療法の副作用を回避し得る該治療法を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

上記のおよびその他の本発明の目的が、リウマトイド関節炎および過度のメタロプロテイナーゼ活性に関連する組織 - 破壊状態を被った哺乳動物の治療法を提供することにより達成することができ、この方法は効果的な抗 - メタロプロテイナーゼ性を示すが、事実上抗生物性を示さない量および/または型のテトラサイクリンと、該効果的に抗 - メタロプロテイナーゼ性を示す量および/または型のテトラサイクリンと組み合わせ使用した場合に、骨欠損の有意な減少をもたらす量の非ステロイド系抗 - 炎症剤との組み合わせを該哺乳動物に投与することを特徴とする。本発明は、更にリウマトイド関節炎および過度のメタロプロテイナーゼ活性に関連する組織 - 破壊状態を被った哺乳動物の治療用の薬理組成物をも提供し、該組成物は(a) 効果的な抗 - コラーゲナーゼ性を示すが、事実上抗生物性を示さない一定量のテトラサイクリンと、(b) 効果的に抗 - コラーゲナーゼ性を示す量の該テトラサイクリンと組み合わせ使用した場合に、骨欠損および他の結合組織欠損を有意に低減する一定量の非ステロイド系抗 - 炎症剤とを含むことを特徴とするものである。本発明で使用するテトラサイクリンの量は、該患者において該テトラサイクリンが事実上非 - 抗生物性を示すような量である。従って、本発明においては一般的に抗生物特性を目的として使用されているテトラサイクリン類を事実上非 - 抗生物性であるような少量で使用できる。

20

30

【0014】

本発明は、マトリックス - 分解性プロテイナーゼ、例えばメタロプロテイナーゼ類の過度の活性に関連した組織 - 破壊的状態の治療を目的とする。典型的なメタロプロテイナーゼ類は、例えばコラーゲナーゼおよびゼラチナーゼを含む。本発明により治療される組織 - 破壊的状態は、リウマトイド関節炎、角膜潰瘍、表皮水疱症、オステオポローシスを包含する代謝性骨疾患、糖尿病性腎疾患等の基底膜の損傷を含む諸疾患、転移性癌等の基底膜を介する細胞透過を含む諸疾患および歯周病等を包含するが、これらに限定されない。本発明により治療される状態は哺乳動物において発生する。哺乳動物は、例えばヒトおよびマウスおよびラット等の実験動物を包含する。

40

化学的に修飾した非 - 抗生物性テトラサイクリン同族体がラットにおいてインビボでメタロプロテイナーゼを阻害するという報告、化学的に修飾したテトラサイクリンが唾液腺を除去されたラットにおける歯周病に関連する歯槽骨欠損を軽減したという報告、抗微生物性および非 - 抗微生物性テトラサイクリン類が組織培養物中での骨吸収を阻害したという報告、テトラサイクリン、ミノサイクリン、がラットにおける関節炎の発生率を低下し、かつ重症の該関節炎を軽減したという報告、および抗生物性テトラサイクリン類がインビボでの骨吸収を低下させるという報告 (ゴルブ(Golub) 等の米国特許第4,666,897号) は、非 - 抗生物性投与量でのテトラサイクリンの投与が関節炎に罹患した動物の骨欠損を軽

50

減することを示唆する。しかしながら、本発明者等は予想外のことに、このことが正しくないことを見出した。関節炎に罹患したラットを非 - 抗生物性投与量の化学的に修飾したテトラサイクリン、4-デジメチルアミノテトラサイクリンで治療した場合に、骨欠損の有意な減少は観測されなかった。

【 0 0 1 5 】

同様に予想外のことに、本発明者等は、効果的な抗 - メタロプロテイナーゼ性をもつが、事実上抗生物性を示さない量のテトラサイクリンと、非ステロイド系抗 - 炎症剤との組み合わせを関節炎に罹患した哺乳動物に投与した場合に、骨欠損が有意に低下することを見出した。骨吸収の阻害または新たな骨の形成の刺激の何れかにより、骨欠損を軽減することができる。

10

該テトラサイクリンは哺乳動物において事実上非 - 抗生物性を示す投与量で該哺乳動物に投与される任意のテトラサイクリンであり得る。好ましくは、該テトラサイクリンはその抗生物性を減ずるように修飾される。テトラサイクリンの抗生物性を減ずる方法は「テトラサイクリン類の化学(The Chemistry of the Tetracyclines)」、第6章、ミッシャー(Mitscher), 1978, p. 211に詳しく記載されている。ミッシャーにより指摘されている如く、1-、2-、3-、4-、10- および12a-位での修飾は生活性の喪失に導く。かかる修飾されたテトラサイクリンの使用が本発明においては好ましい。というのは、より少ない副作用の下で、抗生物性テトラサイクリンよりも高濃度で使用するからである。

好ましいテトラサイクリン類は4-位のジメチルアミノ基をもたないテトラサイクリン類である。このような化学的に修飾されたテトラサイクリン類は、例えば4-デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-5- オキシテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-7- クロロテトラサイクリン、4-ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、5a,6- アンハイドロ-4- ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、6-デオキシ-6- デメチル-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、6a- デオキシ-5- ヒドロキシ-4- デジメチルアミノテトラサイクリン、4-デジメチルアミノ-12a- デオキシテトラサイクリンおよび4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a- デオキシテトラサイクリン並びにこれらの誘導体を含み、特に好ましいものは4-デジメチルアミノ-11-ヒドロキシ-12a- デオキシテトラサイクリンである。

20

【 0 0 1 6 】

ニトリルを生成すべく2-炭素位の変更されたテトラサイクリン、例えばテトラサイクリンの2-ニトリロ同族体は非 - 抗生物性抗 - メタロプロテイナーゼとして有用である。抗生物質活性を減ずるように修飾されたテトラサイクリンの他の例は6a- ベンジルチオメチレンテトラサイクリン、テトラサイクリンのモノ-N- アルキル化アミド、6-フルオロ-6- デメチルテトラサイクリン、11a-クロロテトラサイクリン、12a-デオキシテトラサイクリンおよびこれらの誘導体を包含する。非 - 抗生物性であるテトラサイクリンのピラゾール誘導体はその抗 - コラーゲナーゼ活性を喪失している。

30

テトラサイクリンの使用量は、効果的な抗 - コラーゲナーゼ性を示すが、事実上抗生物性を示さないような量である。ある量のテトラサイクリンは、これがコラーゲナーゼ活性を有意に低減する場合には、効果的な抗 - コラーゲナーゼ性を示す。あるテトラサイクリンが微生物の成育を有意に阻害しない場合、該テトラサイクリンは効果的な抗生物質ではない。ヒトに対する最大服用量は副作用を生じない最大投与量である。例えば、該非 - 抗生物性テトラサイクリンは1日当たり約0.1 mg/kg ~ 1日当たり約24 mg/kg、好ましくは1日当たり約2 mg/kg ~ 1日当たり約18 mg/kgの範囲内の量で投与することができる。本発明の目的にとって、副作用とは臨床的に有意な抗生物活性並びに毒性作用を包含する。例えば、約50mg/kg/日を越える服用量は、ヒトを含む殆どの哺乳動物において副作用が見られるであろう。

40

非ステロイド系抗 - 炎症剤はこの種の化合物の種々の群から選択できる。かかる群の化合物は、例えばアセチルサリチル酸およびジフルニサル(diflunisal)等のサリチレート類、インドメタシン(indomethacin)、スリンダク(sulindac)、トルメチン(tolmetin)、ジクロフェナク(diclofenac)およびエトドラク(etodolac)等の酢酸類、フルルビプロフェン(flu

50

rbiprofen)、ナプロキセン(naproxen)およびケトプロフェン(ketoprofen)等のプロピオン酸類、メクロフェナメート(meclofenamate)等のフェナメート類(fenamates)、ピロキシカム(piroxicam)等のオキシカム類、およびテニダブ(tenidap)等のオキシインドール類を包含する。

【0017】

好ましい非ステロイド系抗 - 炎症剤はフルルビプロフェン、ピロキシカム、トルメチンナトリウム、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびテニダブを含む。テニダブ(CP 66,2408)はファイザーセントラルリサーチ(Pfizer Central Research; グロトン(Groton), CT)より入手できる。

この非ステロイド系抗 - 炎症剤の量は、効果的な抗 - コラーゲナーゼ性を示す量のテトラサイクリンと組み合わせて使用した場合に、過度のメタロプロテイナーゼ活性に関連する組織破壊の状態を被っている哺乳動物における骨または他の結合組織欠損の有意な低減をもたらす量である。この量は使用する特定の抗 - 炎症剤の種類、本発明の組成物を投与すべき哺乳動物の種類、および該組成物中の該テトラサイクリンの量に依存する。日常的にヒトにおいて使用するための典型的な幾つかの投与量は、例えばピロキシカムについては20 mg/日、インドメタシンについては150mg/日、トルメチンについては1600-1800 mg/日、ナプロキセンについては1000 mg/日およびイブプロフェンについては3200 mg/日である。

10

例えば、4-デジメチルアミノテトラサイクリンの適当な量は15 mg/kgである。30 mg/kgの4-デジメチルアミノテトラサイクリンとの組み合わせで使用するのに適した抗 - 炎症剤の量は、例えばフルルビプロフェンについては1-8 mg/kg であり、ピロキシカムについては0.3 mg/kg であり、またイブプロフェンについては40 mg/kgである。

20

【0018】

本発明を実施するための抗 - 炎症剤の適当な量を与える指標として、経験的には関節炎を治療するのに使用される公知の抗 - 炎症剤の服用量の約20% ~ 約80% の範囲の量で投与する。かくして、この服用量はピロキシカムに対する10 mg/ヒト/日程度の少量から、イブプロフェンに対する3200 mg/ヒト/日程度の高い量までであり得る。何れにしろ、開業医は当分野における熟練者と有識者により指導され、かつ本発明は制限なしに、記載された現象を達成するのに有効な投与量を包含する。例えば、該非ステロイド系抗 - 炎症剤は1日当たり約0.3 mg/kg 乃至1日当たり1人当たり約3500mgの範囲内の量を投与できる。

本発明で使用するのに好ましい薬理組成物は、適当な製薬担体中に上記のテトラサイクリンと該抗 - 炎症剤との組み合わせを含む。活性成分を含む該製薬担体の頒布剤形としては、哺乳動物に経口投与するのに適したカプセル、圧縮錠剤、ピル、溶液または懸濁液の形状であり得る。他の頒布剤形としては、角膜潰瘍、歯周病等に対して局所投与するためのゲル剤または制御放出ポリマー剤形状を包含する。ここで、担体とは経口並びに局所投与、関節内への注射による投与および他の選択された手段による投与を包含するものと理解すべきである。

30

【0019】

【実施例】

実施例 1

40

非 - ステロイド系抗 - 炎症性薬物(フルルビプロフェン)、化学的に修飾した非 - 抗生物性テトラサイクリン(4-デジメチルアミノテトラサイクリン; CMT)、およびフルルビプロフェン/CMTの組み合わせの(i) コラーゲナーゼおよびゼラチナーゼ活性、(ii)臨床的に評価された炎症の重度、および(iii) 実験的に関節炎とされたラットの組織および関節の放射線写真により評価された骨欠損に及ぼす効果を決定するために、以下の様な実験を実施した。

36匹の成熟Lewis(Lewis) ラットを、フロインドアジュバントの注射により関節炎とし、これら動物を以下のような実験群に分けた。群I: 未処理関節炎ラット群、群II: 経口強制飼養により毎日フルルビプロフェン(ラット当たり1.0mg)を投与した関節炎ラット、群III: 経口強制飼養により毎日CMT(ラット当たり3mg)を投与した関節炎ラット、群IV: これ

50

ら両薬物を投与した関節炎ラット。2～3週間（酵素活性を評価したラット6匹／群に対して2週間、酵素活性を評価したラット3匹／群に対して3週間、骨欠損につきX-線により評価したラット3匹／群に対して3週間）の実験期間後、該ラットを殺し、後脚を得、皮膚を除去し、かつ該関節炎に罹った関節上にある炎症を起こした皮下組織を切除した（全ての切除および抽出処置は4℃にて行った）。該組織を細かく刻み、秤量し、抽出し、得られた抽出物を前に記載された技術（ラママーシー＆ゴルブ(Ramamurthy and Golub), J. Peridontal Res., 1983, 17, p. 455）を利用して硫酸アンモニウム沈殿法により部分的に精製した。次に、罹患した組織の抽出物を5倍に濃縮し、そのアリコート(a) [³H-メチル]ゼラチン（変性したタイプIラットの皮膚コラーゲン）と共に37℃にて4時間インキュベートして、ゼラチナーゼ活性を測定し、未消化ゼラチンをトリクロロ酢酸で沈殿させ、かつ遠心処理後該上澄中の分解生成物のアリコートを液体シンチレーション分光器により測定し、(b) コラーゲナーゼアッセイのために、該抽出物を [³H-メチル] コラーゲンと共に22℃にて18時間インキュベートし、放射線標識されたコラーゲン成分（α鎖）および分解フラグメント（α^A）をSDS-ポリアミドゲル電気泳動法およびフルオログラフィーの組み合わせにより評価した（ゴルブ等, J. Peridontal Res., 1985, 20, p. 12）。

【0020】

結果

1. 未処理の関節炎ラットは最も高いレベルの組織 - 破壊的メタロプロテイナーゼ活性（ゼラチン分解およびコラーゲン分解）を示し、これに関連して後脚の最も高い炎症性膨潤が見られ、かつ関節における最大の骨欠損を示した（後者はX-線により評価した）。
2. フルルビプロフェンのみで処置した関節炎ラットは、該脚の低減された膨潤を示し、僅かに低いメタロプロテイナーゼ活性（ゼラチン分解活性における減少は統計的に有意ではなかったが、フルオログラフィーで評価したコラーゲン分解活性は統計的に分析しなかったことに注意）、および僅かな関節における骨欠損の減少を示した。
3. CMT のみで処置した関節炎ラットは、メタロプロテイナーゼ活性における有意の減少および僅かな関節における骨欠損の減少を示し、かつ検出可能な抗 - 炎症作用（後脚膨潤における検出可能な減少）は見られなかった。
4. CMT とフルルビプロフェンとで処置した関節炎ラットは、コラーゲン分解活性の完全な阻害、ゼラチン分解活性の最大の低下、関節における骨欠損の最大の減少、およびフルルビプロフェンのみで処置した関節炎ラットにつき観測された値と同程度またはそれ以上の後脚膨潤の減少を示した。

【0021】

【表1】

表1：フルルビプロフェンまたはCMT 単独またはこれらの組み合わせの、炎症性関節炎に罹ったラット後脚組織のゼラチン分解活性に及ぼす影響

実験群	[³ H-メチル] ** ゼラチン分解(%)	群 I に対する統計的有意性*
I. 関節炎、未処置	76.2±1.4	-----
II. 関節炎、フルルビプロフェン単独	68.3±3.2	有意性なし、p>0.05
III. 関節炎、CMT 単独処置	52.2±4.9	有意、p<0.01
IV. 関節炎、フルルビプロフェン+CMT	45.6±3.4	有意、p<0.01

*: 各値はラット6匹／群に対する平均値±標準偏差(S.E.M.)を表す。

**:% 評価値は存在する分解酵素の度合いを表し、例えばより大きな数値は分解酵素のより大きな存在量を表す。

【0022】

上記の結果から、CMT 単独またはフルルビプロフェン単独で処置した関節炎ラットでは、それぞれ病的関節変化の幾分かが改善されているものと結論付けることができる。しかしながら、これら 2 種の薬物の組み合わせにより関節炎を処置した場合には、該組織 - 破壊的な炎症性関節変化が最大限低減されることが観測された。

【0023】

実施例 2

化学的に修飾した非 - 抗生物性テトラサイクリン (4-デジメチルアミノテトラサイクリン) 単独、該非 - ステロイド系抗 - 炎症剤フルルビプロフェン単独、および CMT とフルルビプロフェンとの組み合わせの、関節炎により誘発された骨および関節の破壊に及ぼす効果を調べた結果と比較することにより、本発明の有効性を決定するために、更に別の実験を実施した。この実験を実施するために、本発明者等は各々実験開始時点における体重約 120g をもつ成熟ルイスラットを使用した。これらラットを 5 群に分けたが、その 1 群は 6 匹のラットからなるコントロール群であり、これには関節炎を誘発するための注射を行わず、また 48 匹の成熟ルイスラットにはフロインドアジュバントを注射することにより関節炎を誘発した。これらの関節炎ラットを以下の実験群に分けた。即ち、群 I：未処理の関節炎ラットには経口経路でピヒクルのみ、即ち 2% カルボキシメチルセルロースを投与し、群 II：関節炎ラットを毎日化学的に修飾したテトラサイクリン (CMT) (ラット当たり 4mg/日の投与量で) を経口挿管法で処置し、群 III：関節炎ラットを毎日経口挿管法で、非 - ステロイド系抗 - 炎症性薬物フルルビプロフェンで処置 (ラット当たり 0.5mg/日の割合で) し、群 IV：関節炎ラットを、各単一の活性成分での処置に関連して上記した投与量で CMT とフルルビプロフェンとの組み合わせを使用して処置した。

【0024】

関節炎の誘発後 23 日目に、各群のラットの半数を殺した。その後脚を切除し、その骨および関節の放射線写真を高感度 X-線フィルムを使用して撮影した。該 X-線を、予備知識を与えない様式で、2 名の独立した経験のある検査官により評価させ、ラットの異なる 5 群における関節炎による骨破壊の重度を評価した。これらの評価値を以下の評価基準に従って与えた：1 = 正常、2 = 軽度、3 = 中程度および 4 = 重度の骨破壊。この最初の実験後に、更に別の経験のある検査官に該結果を評価させた。この結果を以下の表 2 に示した。

【0025】

【表 2】

表 2

実験群	骨破壊 評価値*	CMT の血清中濃 度 ($\mu\text{g/ml}$) **
非-関節炎コントロール	1.0	0 $\pm$ 0
関節炎、ピヒクル投与	2.8	0 $\pm$ 0
関節炎、CMT 投与	2.4	12.8 $\pm$ 0.5(SEM)
関節炎、フルルビプロフェン	2.0	0 $\pm$ 0
関節炎、フルルビプロフェン+CMT 投与	1.1	12.4 $\pm$ 1.3(SEM)

*：このデータは 1 群当たり 6 個の骨につき 3 名の検査官による評価値の平均値を表し、但し CMT と NSAID との組み合わせで処置した群については 5 個の骨を使用した。

**：この血清のデータは 14 日目に殺したラット由来の血清に関して得た。

【0026】

結果

1. 活性成分 CMT およびフルルビプロフェンの各々は、単独で使用された場合、23 日間のプロトコール中に、関節炎により誘発された骨および関節の破壊を僅かに阻害する効果を示したに過ぎなかった。この結果は文献に記載されたような初期の見解に照らして全く驚

くべきものであり、これは研究者をして、これら成分の各々が別々に有効であるとの予想に導く。

2. CMT とフルルビプロフェンとの組み合わせは、この実験を通じて関節炎により誘発されたラットにおける骨および関節の分解を防止する予想外に高い能力を示した。

3. この実験の結果から得られた更なる情報は、CMT と組み合わせたフルルビプロフェンの経口投与がCMT の血中濃度を減じないことを示している。

該実験プロトコール中およびその前の該後脚の径の物理的測定により更なるデータを集めて、炎症の程度を決定した。図 1 に示されたこの結果は、CMT とフルルビプロフェンとの組み合わせによる使用の結果として、該炎症の劇的な減少を明確に示している。CMT 単独使用は、初期の文献の記述とは逆に抗 - 炎症性ではないことに注意すべきである。

10

【 0 0 2 7 】

事実、関節炎ラットに投与されたCMT とフルルビプロフェンとの組み合わせは、正常な関節炎に罹患していないラットにつき得た評価値と本質的に同等な後脚径の評価値を与えた。CMT 単独で処置したラットから採取した後脚は著しい炎症を示した。他方で、フルルビプロフェン単独で処置したラットから採取した後脚は予想された如く明確な抗 - 炎症効果を生じた。関節炎ラットからの未処置の脚は、予想通り正常な炎症脚径測定値を示した。このことは組み合わせで使用した活性成分の有効性を顕著に示している。

基本的には、該第二の実験の結果は該第一の実験の結果を立証しており、また組織 - 破壊的状态の治療における本発明の高い有効性を更に顕著なものとしている。

実施例 3

20

非 - ステロイド系抗 - 炎症性薬物 (テニダブ)、化学的に修飾した非 - 抗生物性テトラサイクリン (4-デジメチルアミノテトラサイクリン; CMT) およびテニダブ / CMT の組み合わせの、(i) コラーゲナーゼおよびゼラチナーゼ活性、(ii) 臨床的に評価された炎症の重度、および (iii) 実験的に関節炎とされたラットの組織および関節の放射線写真により評価された骨欠損に及ぼす効果を測定するために、以下の様な実験を実施した。

【 0 0 2 8 】

36匹の成熟ルイスラットを、フロインドアジュバントの注射により関節炎に罹患させ、これら動物を以下のような実験群に分けた。群II: 未処理関節炎ラット群、群III: 経口強制飼養により毎日テニダブ (ラット当たりかつ 1 日当たり 2-6mg) を投与した関節炎ラット、群IV: 経口強制飼養により毎日CMT (ラット当たりかつ 1 日当たり 4mg) を投与した関節炎ラット、群V: これら両薬物を投与した関節炎ラットおよび群I: 関節炎に罹患していない正常なラット。23日間の実験期間の経過後、該ラットを殺し、その後脚を得、皮膚を除去し、かつ該関節炎に罹った関節上にある炎症を起こした皮下組織を切除した (全ての切除および抽出処置は 4 ° C にて行った)。該組織を細かく刻み、秤量し、抽出し、得られた抽出物を前に記載された技術 (ラママーシー & ゴルブ (Ramamurthy and Golub), J. Peridontal Res., 1983, 17, p. 455) を利用して硫酸アンモニウム沈殿法により部分的に精製した。次に、罹患した組織の抽出物を 5 倍に濃縮し、そのアリコート (a) [³H-メチル] ゼラチン (変性したタイプ I ラットの皮膚コラーゲン) と共に 37 ° C にて 4 時間インキュベートして、ゼラチナーゼ活性を測定し、未消化ゼラチンをトリクロロ酢酸で沈殿させ、かつ遠心処理後該上澄中の分解生成物のアリコート (b) を液体シンチレーション分光器により測定し、(b) コラーゲナーゼアッセイのために、該抽出物を [³H-メチル] コラーゲンと共に 22 ° C にて 18 時間インキュベートし、放射線標識されたコラーゲン成分 (α 鎖) および分解フラグメント (α^A) を SDS-ポリアミドゲル電気泳動法およびフルオログラフィーの組み合わせにより評価した (ゴルブ等, J. Peridontal Res., 1985, 20, p. 12)。

30

40

【 0 0 2 9 】

X-線により評価するための該ラットの後脚を切除し、かつその骨および関節の放射線写真を高感度X-線フィルムを使用して撮影した。該X-線を、予備知識を与えない様式で、2名の独立した経験のある検査官により評価させ、ラットの異なる 5 群における関節炎による骨破壊の重度を評価した。これらの評価値を以下の評価基準 0 ~ 4 に従って与えた: 0 = 正常および 4 = 重度の骨破壊。この最初の実験後に、更に別の経験のある検査官に該結果

50

を評価させた。この結果を以下の表 3 に示した。

【 0 0 3 0 】

【表 3】

表 3：テニダブまたはCMT 単独もしくはこれら 2 種の組み合わせの、炎症をもつ関節炎ラットの脚組織におけるコラーゲン分解およびゼラチン分解活性に及ぼす効果

実 験 群	骨欠 損評 価値	規格化 骨欠損 評価値	[³ H-メチル] コラーゲン 分解(%) *	[³ H-メチル] ゼラチン分 解(%) *
I. 正常 (関節炎罹患なし)	0.25	0.00	3	12
II. 未処理、関節炎	2.92	2.67	23	68
III. 関節炎、テニダブ処理	2.08	1.83	25	46
IV. 関節炎、CMT 処理	3.08	2.83	24	35
V. 関節炎、CMT+テニダブ処理	1.50	1.25	9	19

*：この % による評価は存在する分解酵素の程度を示す。例えば、より高い値は分解酵素のより高濃度での存在を示す。

【 0 0 3 1 】

結果

1. 未処置の関節炎ラットは最も高いレベルの組織 - 破壊的メタロプロテイナーゼ活性 (ゼラチン分解およびコラーゲン分解) を示し、これに関連して後脚の最も高い炎症性膨潤が見られ、かつ関節における最大の骨欠損を示した (後者はX-線により評価した)。
2. テニダブ単独により処置した関節炎ラットは、脚の膨潤における減少、メタロプロテイナーゼ活性の僅かな減少および関節における骨欠損の僅かな減少を示した。
3. CMT 単独により処置した関節炎ラットは、メタロプロテイナーゼ活性における幾分かの減少を示したが、検出可能な抗 - 炎症効果は示さなかった (検出不能な脚膨潤の減少)。
4. CMT とテニダブとの組み合わせにより処置した関節炎ラットは、顕著なコラーゲン分解およびゼラチン分解活性の阻害、関節における骨欠損の最大の減少を示し、かつ各薬物単独で処置した際に観測されたものと比較して、実質的に大きな脚膨潤の減少を示した。上記の結果から、CMT 単独またはテニダブ単独により関節炎ラットを治療することにより、該病理的な関節の変化が幾分改善されたことを理解できる。

【 0 0 3 2 】

しかしながら、本発明に従って組み合わせた 2 種の活性成分による該関節炎ラットの処置は、組織 - 破壊の低減において予想外の優れた結果を与えた。正常な関節炎に罹患していないラットの骨の破壊を零に設定することにより規格化した骨破壊の測定後に、この驚くべき結果を立証することができる。未処置の関節炎ラットとテニダブのみで処置したラットとの間の変化は0.84または31%の減少である。未処置の関節炎ラットとCMTのみで処置したラットとの間の変化は0.16または6%の増加である。テニダブとCMTとの組み合わせによる付随的效果は骨破壊における25%(31% - 6% = 25%)の減少であるはずである。この組み合わせによる処置は骨破壊における減少1.42または骨欠損における53%の減少、即ち予想された付随的效果よりも28%大きな効果を与える。

実施例 5

非 - ステロイド系抗 - 炎症薬物 (フルルビプロフェン)、化学的に修飾された非 - 抗生物性テトラサイクリン、4-デジメチルアミノ - 11-ヒドロキシ - 12a- デオキシテトラサイクリン (CMT')、およびフルルビプロフェン / CMT' の組み合わせの、(i) コラーゲナーゼおよび

10

20

30

40

50

ゼラチナーゼ活性、(ii)臨床的に評価された炎症の重度、および(iii)実験的に関節炎とされたラットの組織および関節の放射線写真により評価された骨欠損に及ぼす効果を測定するために、以下の様な実験を実施した。

【0033】

36匹の成熟ルイスラットを、フロインドアジュバントの注射により関節炎に罹患させ、これら動物を以下のような実験群に分けた。群II：ビヒクルのみ、即ち2%のカルボキシメチルセルロースを投与した未処置関節炎ラット群、群III：経口強制飼養により毎日フルビプロフェン（ラット当たりかつ1日当たり0.3mg(FBP)）を投与した関節炎ラット、群IV：経口強制飼養により毎日CMT'（ラット当たりかつ1日当たり5mg）を投与した関節炎ラット、群V：これら両薬物(FBPおよびCMT')を投与した関節炎ラットおよび群I：関節炎に罹患していない正常なコントロールラット群。23日間の実験期間の経過後、該ラットを殺し、その後脚を得、皮膚を除去し、かつ該関節炎に罹った関節上にある炎症を起こした皮下組織を切除した（全ての切除および抽出処置は4℃にて行った）。該組織を細かく刻み、秤量し、抽出し、得られた抽出物を前に記載された技術（ラママーシー & ゴルブ (Ramamurthy and Golub), J. Periodontal Res., 1983, 17, p. 455）を利用して硫酸アンモニウム沈殿法により部分的に精製した。次に、罹患した組織の抽出物を5倍に濃縮し、そのアリコート（a） $[^3\text{H}$ -メチル]ゼラチン（変性したタイプIラットの皮膚コラーゲン）と共に37℃にて4時間インキュベートして、ゼラチナーゼ活性を測定し、未消化ゼラチンをトリクロロ酢酸で沈殿させ、かつ遠心処理後該上澄中の分解生成物のアリコートを液体シンチレーション分光器により測定し、（b）コラーゲナーゼアッセイのために、該抽出物を $[^3\text{H}$ -メチル]コラーゲンと共に22℃にて18時間インキュベートし、放射線標識されたコラーゲン成分（ α 鎖）および分解フラグメント（ α^A ）をSDS-ポリアミドゲル電気泳動法およびフルオログラフィーの組み合わせにより評価した（ゴルブ等, J. Periodontal Res., 1985, 20, p. 12）。

【0034】

X-線により評価するための該ラットの後脚を切除し、かつその骨および関節の放射線写真を高感度X-線フィルムを使用して撮影した。該X-線を、予備知識を与えない様式で、2名の独立した経験のある検査官により評価させ、ラットの異なる5群における関節炎による骨破壊の重度を評価した。これらの評価値を以下の評価基準0～4に従って与えた：0＝正常および4＝重度の骨破壊。この最初の実験後に、更に別の経験のある検査官に該結果を評価させた。この結果を以下の表4に示した。

【0035】

【表4】

表4：フルルビプロフェンまたはCMT'単独もしくはこれら2種の組み合わせの、炎症をもつ関節炎ラットの脚組織におけるコラーゲン分解およびゼラチン分解活性に及ぼす効果

実験群	実欠損の評価値	骨欠損の規格化した欠損の評価値	[³ H-メチル]コラーゲン分解(%) **	[³ H-メチル]ゼラチン分解(%) **	CMT'の血清中の濃度, (μg/ml) *
I. 正常 (関節炎罹患なし)	0.5	0.00	0.55 ±1.1	630 ±650	0±0
II. 未処理、関節炎	3.29	2.79	184±76	3643±480	0±0
III. 関節炎、FBP 処理	1.55	1.05	121±34	2666±670	0±0
IV. 関節炎、CMT' 処理	3.17	2.67	150±58	2265± 75	1.01±0.25(SEM)
V. 関節炎、CMT' +FBP	1.17	0.67	55±36	1540±520	0.72±0.12(SEM)

処理

*：血清に関するデータは14日目に殺したラットから得たものである。

**：この%による評価は存在する分解酵素の程度を示す。例えば、より高い値は分解酵素のより高濃度での存在を示す。

【0036】

結果

1. 未処置の関節炎ラットは最も高いレベルの組織 - 破壊的メタロプロテイナーゼ活性 (ゼラチン分解およびコラーゲン分解) を示し、これに関連して後脚の最も顕著な炎症性膨潤が見られ、かつ関節における最大の骨欠損を示した (後者はX-線により評価した)。

2. フルルビプロフェン単独により処置した関節炎ラットは、脚の膨潤における減少、メタロプロテイナーゼ活性の僅かな減少および関節における骨欠損の僅かな減少を示した。

3. CMT'単独により処置した関節炎ラットは、メタロプロテイナーゼ活性における有意な減少、関節における骨欠損の僅かな減少を示したが、検出可能な抗 - 炎症効果は示さなかった (検出不能な脚膨潤の減少)。この結果は、文献に示された初期の見解からすると、全く予想外のことであり、このことは、研究者をしてCMT'が単独でも有効であろうとの予想に導く。

4. CMT'とフルルビプロフェンとの組み合わせにより処置した関節炎ラットは、最大のコラーゲン分解およびゼラチン分解活性の低減、関節における骨欠損の最大の減少を示し、かつ各薬物単独で処置した際に観測されたものと同程度またはそれ以上の大きな脚膨潤における減少を示した。CMT'とフルルビプロフェンとの組み合わせは、実験中に関節炎により誘発されたラットにおける骨および関節の破壊を阻害する高い能力を示した。

5. この実験の結果から収集された更なる情報はCMT'と組み合わせて経口投与したフルルビプロフェンがCMT'の血中濃度を低下しなかったことを示す。

上記の結果から、CMT'単独またはフルルビプロフェン単独により関節炎ラットを治療することにより、該病理的な関節の変化が幾分改善されたことを理解できる。

【0037】

しかしながら、本発明に従って組み合わせた2種の活性成分による該関節炎ラットの処置は、組織 - 破壊の低減において予想外の優れた結果を与えた。正常な関節炎に罹患していないラットの骨の破壊を零に設定することにより規格化した骨破壊の測定後に、この驚くべき結果を立証することができる。未処置の関節炎ラットとフルルビプロフェンのみで処置したラットとの間の変化は1.74または62.3%の骨破壊における減少である。未処置の関

10

20

30

40

50

関節炎ラットとCMT'のみで処置したラットとの間の変化は0.12または4.3%の減少である。フルルビプロフェンとCMT'との組み合わせによる付随的効果は骨破壊における66.6%(62.3% + 4.3% = 66.6%)の減少であるはずである。この組み合わせによる処置は骨破壊における減少2.12または骨欠損における76%の減少、即ち予想された付随的効果よりも9.4%大きな効果を与える。

関節炎ラットに投与されたCMT'とフルルビプロフェンとの組み合わせは、正常な関節炎に罹患していないラットにつき得た評価値と本質的に同等な脚径の評価値を与えた。CMT'単独で処置したラットから採取した脚は著しい炎症を示した。他方で、フルルビプロフェン単独で処置したラットから採取した脚は予想された如く明確な抗 - 炎症効果を生じた。関節炎ラットからの未処置の脚は、予想通り正常な炎症脚径測定値を示した。これらの結果

10

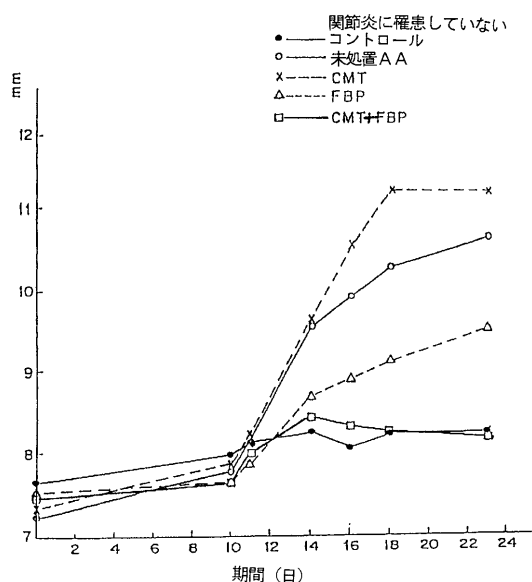
は組み合わせて使用した活性成分の有効性を示している。かくして、現時点において本発明の好ましい態様と考えられるものを記載してきたが、他の変更並びに更なる改良が当業者には明らかであり、かつこれら全ての変更並びに改良は本発明の精神の範囲内に入るものと理解すべきである。

【0038】

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の利用により達成された予想外に優れた炎症治療特性を図示したものであり、CMT 自体は抗 - 炎症活性をもたないことに注目すべきである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/54	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/60	A 6 1 K 31/60	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	A B E
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	
//(A 6 1 K 31/65	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 45:00)	A 6 1 K 45:00	
(A 6 1 K 31/65	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31:19)	A 6 1 K 31:19	
(A 6 1 K 31/65	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31:40)	A 6 1 K 31:40	

(74)代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(72)発明者 ローン エム ゴーループ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 7 8 7 スミスタウン ウィットニー ゲート 2 9

(72)発明者 トーマス エフ マックナマラ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 7 7 7 ポート ジェファーソン ピーオーボックス 4 4

(72)発明者 ナンガヴァラム エス ラママーシ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 7 8 7 スミスタウン ライナム コート 1 0

(72)発明者 ロバート エイ グリーンウォルド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 7 4 7 メルヴィル ヴォークス ホール コート 5

審査官 加藤 浩

(56)参考文献 特開平 0 3 - 2 2 7 9 3 1 (J P , A)

特開平 0 3 - 2 2 7 9 3 1 (J P , A)

J.Rheumatol. , 1 9 9 2 年 6 月 , vol.19,no.6 , p.927-938

J.Rheumatol. , 1 9 9 2 年 6 月 , vol.19,no.6 , p.927-938

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷ , D B 名)

A61K 31/65

A61K 31/19

BIOSIS(DIALOG)

CA(STN)

MEDLINE(STN)

WPI(DIALOG)

PubMed