

(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2006-506365

(P2006-506365A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/663 (2006.01)	A 6 1 K 31/663	4 C O 8 6
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2004-544227 (P2004-544227) (86) (22) 出願日 平成15年10月14日 (2003.10.14) (85) 翻訳文提出日 平成17年5月18日 (2005.5.18) (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/011380 (87) 国際公開番号 W02004/035061 (87) 国際公開日 平成16年4月29日 (2004.4.29) (31) 優先権主張番号 60/418,555 (32) 優先日 平成14年10月15日 (2002.10.15) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ ユトラーセ 3 5 (74) 代理人 100062144 弁理士 青山 稔 (74) 代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆 (74) 代理人 100064610 弁理士 中嶋 正二 (72) 発明者 ビクター・スローン アメリカ合衆国07076ニュージャージ ー州スコッチ・ブレインズ、ジェイコブズ ・レイン29番 <div style="text-align: right;">最終頁に続く</div>
--	---

(54) 【発明の名称】 ビスホスホネートの投与方法

(57) 【要約】

ビスホスホネート、特にさらに強力なN - ビスホスホネート、たとえばソレドロン酸および誘導体は、断続的投与（ビスホスホネートの投与の間隔は約2ヶ月から約4ヶ月まで、たとえば3ヶ月ごとに1回である。）によるRAの処置について満足な結果で使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要としている患者における関節リウマチの処置方法であって、当該患者にビスホスホネートの有効量を断続的に投与することを含み、ビスホスホネートの投与の間隔が少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までである方法。

【請求項 2】

ビスホスホネートが断続的に投与され、そしてビスホスホネートの投与の間隔が少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までである、関節リウマチの処置用医薬の製造におけるビスホスホネートの使用。

【請求項 3】

少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までの間隔の断続的投与のための指示書とともに、ビスホスホネートの有効量をそれぞれ含んでなる、1 またはそれ以上の単位用量を含んでなる関節リウマチの処置用キット。

【請求項 4】

ビスホスホネートの投与間隔が約 80 日ごとに 1 回から約 100 日ごとに 1 回である、請求項 1 に記載の方法、請求項 2 に記載の使用または請求項 3 に記載のキット。

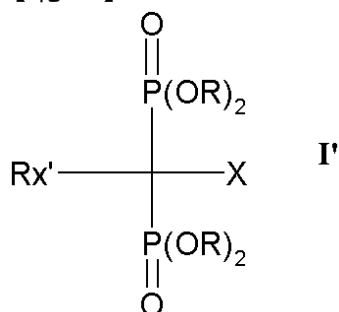
【請求項 5】

ビスホスホネートの投与間隔が約 90 日または暦四半期ごとに 1 回である、請求項 1 に記載の方法、請求項 2 に記載の使用または請求項 3 に記載のキット。

【請求項 6】

ビスホスホネートが式 I'

【化 1】



〔式中、

X は、水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、または C₁ - C₄ アルキルでモノ - もしくはジ置換されたアミノ基であり；

R は、水素または C₁ - C₄ アルキルであり、そして

R x' は、所望により置換されていてもよいアミノ基、または窒素含有ヘテロ環（芳香族窒素含有ヘテロ環を含む）を含む側鎖である。〕

で示される化合物、

および医薬上許容されるその塩またはそれらの任意の水和物である、

請求項 1 に記載の方法、請求項 2 に記載の使用または請求項 3 に記載のキット。

【請求項 7】

ビスホスホネートが式 I V

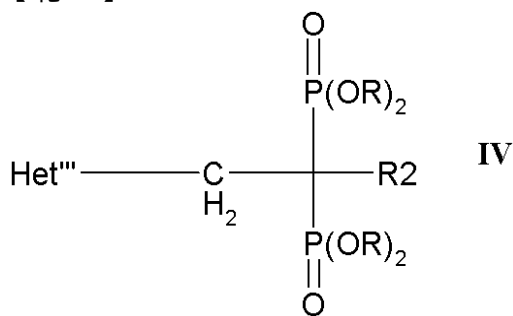
10

20

30

40

【化 2】



10

〔式中、

H e t'''は、イミダゾリル、2 H - 1, 2, 3 -、1 H - 1, 2, 4 - もしくは 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これらは、非置換であるか、または低級アルキルにより、低級アルコキシにより、フェニル（これは、低級アルキル、低級アルコキシおよび / もしくはハロゲンによりモノ - もしくはジ置換されていてもよい。）により、ヒドロキシにより、ジ - 低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより、および / もしくはハロゲンにより C - モノ - もしくはジ置換されており、そして置換可能な N 原子が、低級アルキルによりもしくはフェニル - 低級アルキル（これは、フェニル部分が、低級アルキル、低級アルコキシおよび / もしくはハロゲンによりモノ - もしくはジ置換されていてもよい。）により N - 置換されており、そして

20

R 2 は、水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、低級ラジカルは、7 まで（7 を含む）の C 原子を有する。〕

で示される化合物、

または薬理的に許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の方法、請求項 2 に記載の使用または請求項 3 に記載のキット。

【請求項 8】

ビスホスホネートが 1 - ヒドロキシ - 2 - （イミダゾール - 1 - イル）エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、もしくは医薬上許容されるその塩、またはそれらの任意の水和物である、請求項 7 に記載の方法、使用またはキット。

30

【請求項 9】

5 m g の用量のゾレドロン酸またはその塩（用量は遊離酸に基づく。）が 3 ヶ月ごとに 1 回投与される、請求項 8 に記載の方法、使用またはキット。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ビスホスホネート、特に関節リウマチ（R A）の処置におけるビスホスホネートの医薬的使用に関する。

【0002】

我々の同時係属国際特許出願 W O 0 1 / 9 7 7 8 8 は、ビスホスホネート、特により強力な窒素含有ビスホスホネートが、断続的投与（ここで、ビスホスホネートの投与の間隔は、満足な処置を達成するのに適当と過去に考えられていた期間、すなわち少なくとも約 6 ヶ月の間隔よりも長い。）による骨代謝回転の異常な増加の状態における骨吸収の長時間の障害のために使用され得るという知見に関する。我々は、今回、ビスホスホネートが関節リウマチの処置に使用される場合であって、ビスホスホネートが 6 ヶ月未満の頻度で投与されるならば、最適の結果が得られることを見出した。

40

【0003】

したがって、本発明は、処置を必要としている患者における関節リウマチの処置方法であって、当該患者にビスホスホネートの有効量を断続的に投与することを含み、ビスホスホネートの投与の間隔が少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までである方法を提供する。

50

【 0 0 0 4 】

本発明は、さらに、ビスホスホネートが断続的に投与され、そしてビスホスホネートの投与の間隔が少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までである、関節リウマチの処置用医薬の製造におけるビスホスホネートの使用を提供する。

【 0 0 0 5 】

本発明は、さらに、少なくとも約 2 ヶ月から約 4 ヶ月までの間隔の断続的投与のための指示書とともに、ビスホスホネートの有効量をそれぞれ含んでなる、1 またはそれ以上の単位用量を含んでなる関節リウマチの処置用キットを提供する。

【 0 0 0 6 】

関節リウマチは、骨関節 (skeletal joint)、とりわけ体肢の小関節の炎症および腫れにより特徴づけられ、軟骨および骨が侵食および破壊される。本発明は、軟骨および骨の侵食および破壊を阻害、抑止または反転するため、そして関節リウマチに関連する疼痛を低減するために使用され得る。

【 0 0 0 7 】

したがって、本明細書において、「処置 (treatment)」または「処置する (treat)」なる用語は、予防的または防止的処置ならびに治癒的または疾患緩解的処置の双方を含み、その疾患に罹患しているリスクがあるかまたはその疾患への罹患が疑われる患者ならびに病気であるかまたは疾患もしくは病状に罹患していると診断された患者の処置も包含する。

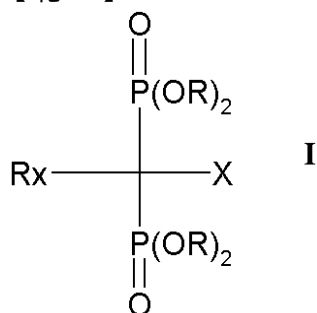
【 0 0 0 8 】

本発明にしたがって、ビスホスホネートの投与間隔は、少なくとも約 2 ヶ月、たとえば 60 日ごとに 1 回、または約 4 ヶ月未満、たとえば 120 日ごとに 1 回、またはそれらの間の任意の間隔である。最も好ましくは、投与間隔は、約 3 ヶ月、たとえば約 80 日ごとに 1 回から約 100 日ごとに 1 回、とりわけ約 90 日または暦四半期ごとに 1 回である。

【 0 0 0 9 】

本発明において使用されるビスホスホネートは、典型的には、骨吸収を阻害するものである。かかる化合物は、特徴的には、単一の炭素原子に結合した 2 つのホスホネート基を含み、式 I

【 化 1 】



〔 式中、

X は、水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、または C₁ - C₄ アルキルでモノ - もしくはジ置換されたアミノ基であり；

R は、水素または C₁ - C₄ アルキルであり、そして

Rx は、所望により置換されていてもよいヒドロカルビル基である。〕

で示される化合物、

および医薬上許容されるその塩またはそれらの任意の水和物において、「P - C - P」構造を形成する。

【 0 0 1 0 】

したがって、たとえば、本発明において用いるのに適したビスホスホネートは、以下の化合物または医薬上許容されるその塩、またはそれらの任意の水和物を含み得る：3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸 (パミドロン酸)、たとえばパミ

10

20

30

40

50

ドロネート (APD) ; 3 - (N,N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばジメチル - APD ; 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (アレンドロン酸)、たとえばアレドロネート ; 1 - ヒドロキシ - エチジン - ビスホスホン酸、たとえばエチドロネート ; 1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸 (イバンドロン酸)、たとえばイバンドロネート ; 6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばアミノ - ヘキシル - BP ; 3 - (N - メチル - N - n - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばメチル - ペンチル - APD (= BM 21.0955) ; 1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばゾレドロネート ; 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (リセドロネート)、たとえばリセドロネート (その N - メチル ピリジニウム塩を含む)、たとえば N - メチル ピリジニウムヨウダイド、たとえば NE - 10244 または NE - 10446 ; 1 - (4 - クロロフェニルチオ) メタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (チルドロン酸)、たとえばチルドロネート ; 3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸 ; 1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば EB 1053 (Leo) ; 1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル) メタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば FR 78844 (Fujisawa) ; 5 - ベンゾイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾール - 3, 3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル、たとえば U - 81581 (Upjohn) ; 1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば YM 529 ; および 1, 1 - ジクロロメタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (クロドロネート)、たとえばクロドロネート ; YM 175。

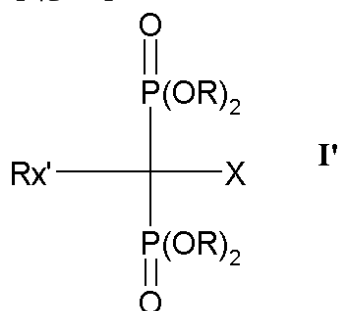
10

20

【0011】

本発明において用いるのに好適なビスホスホネートは、N - ビスホスホネート、すなわち特徴的なジェミナルビスホスフェート部分 (たとえば、「P - C - P」) に加えて、窒素含有側鎖を含む化合物、たとえば式 I'

【化2】



30

〔式中、

X は、水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、または C₁ - C₄ アルキルでモノ - もしくはジ置換されたアミノ基であり ;

40

R は、水素または C₁ - C₄ アルキルであり、そして

Rx' は、所望により置換されていてもよいアミノ基、または窒素含有ヘテロ環 (芳香族窒素含有ヘテロ環を含む) を含む側鎖である。〕

で示される化合物、

および医薬上許容されるその塩またはそれらの任意の水和物である。

【0012】

したがって、たとえば、本発明において用いるのに適した N - ビスホスホネートは、以下の化合物または医薬上許容されるその塩、またはそれらの任意の水和物を含み得る : 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸 (パミドロネート)、たとえばパミドロネート (APD) ; 3 - (N,N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばジメチル - APD ; 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタ

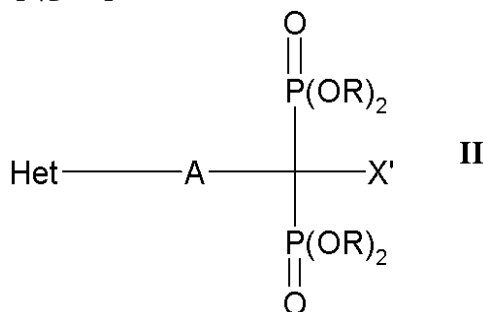
50

ン - 1, 1 - ジホスホン酸 (アレンドロン酸)、たとえばアレドロネート; 1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸、イバンドロン酸、たとえばイバンドロネート; 6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばアミノ - ヘキシル - B P; 3 - (N - メチル - N - n - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばメチル - ペンチル - A P D (= B M 2 1 . 0 9 5 5); 1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえばゾレドロロン酸; 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸 (リセドロロン酸)、たとえばリセドロネート (その N - メチル ピリジニウム塩を含む)、たとえば N - メチル ピリジニウムアイオダイド、たとえば N E - 1 0 2 4 4 または N E - 1 0 4 4 6; 3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジホスホン酸; 1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば E B 1 0 5 3 (Leo); 1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル) メタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば F R 7 8 8 4 4 (Fujisawa); 5 - ベンゾイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾール - 3, 3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル、たとえば U - 8 1 5 8 1 (Upjohn); および 1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エタン - 1, 1 - ジホスホン酸、たとえば Y M 5 2 9。

【 0 0 1 3 】

1 つの実施態様において、本発明において使用するのに特に好適な N - ビスホスホネートは、式 I I

【 化 3 】



[式中、

H e t は、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾールまたはベンズイミダゾールラジカルであり、これらは、所望により、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ基 (これは、所望により、アルキルもしくはアルカノイルラジカルで置換されていてもよい。) またはベンジルラジカル (これは、所望により、アルキル、ニトロ、アミノもしくはアミノアルキルで置換されていてもよい。) により置換されていてもよく;

A は、1 ~ 8 個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和炭化水素部分であり;

X' は、水素原子であるか、所望によりアルカノイルで置換されていてもよいか、またはアミノ基 (これは、所望によりアルキルもしくはアルカノイルラジカルで置換されていてもよい。) であり、そして

R は、水素原子またはアルキルラジカルである。]

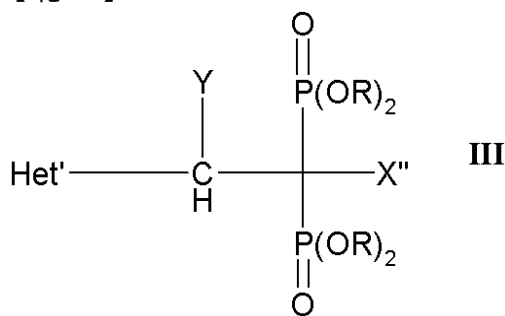
で示される化合物、

および薬理的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 1 4 】

さらなる実施態様において、本発明において使用するのに特に好適なビスホスホネートは、式 I I I

【化 4】



10

〔式中、

H e t 'は、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される飽和または不飽和ヘテロ芳香族 5 員環であり、当該環は、部分的に水素化されていてもよく、そして当該置換基は、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ハロゲンおよびアミノからなる群の少なくとも 1 つから選択され、そして H e t の 2 つの隣接するアルキル置換基は一体となって第 2 の環を形成していてもよく；

Y は、水素または C₁ - C₄ アルキルであり；

X ''は、水素、ヒドロキシル、アミノ、または C₁ - C₄ アルキルで置換されたアミノ基であり、そして

20

R は、水素または C₁ - C₄ アルキルである。〕

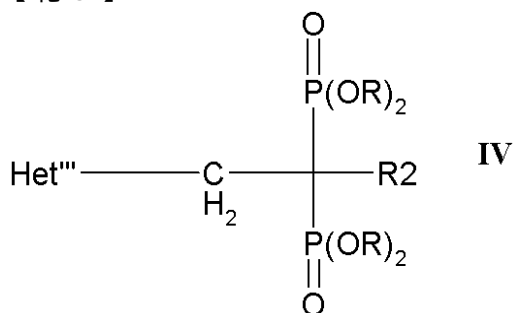
で示される化合物；

ならびに薬理的に許容されるその塩および異性体を含む。

【0015】

いっそうさらなる実施態様において、本発明において用いるのに特に好適なビスホスホネートには、式 I V

【化 5】



30

〔式中、

H e t '''は、イミダゾリル、2 H - 1, 2, 3 -、1 H - 1, 2, 4 - もしくは 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これらは、非置換であるか、または低級アルキルにより、低級アルコキシにより、フェニル（これは、低級アルキル、低級アルコキシおよび / もしくはハロゲンによりモノ - もしくはジ置換されていてもよい。）により、ヒドロキシにより、ジ - 低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオによりおよび / もしくはハロゲンにより C - モノ - もしくはジ置換されており、そして置換可能な N 原子が、低級アルキルによりもしくはフェニル - 低級アルキル（これは、フェニル部分が、低級アルキル、低級アルコキシおよび / もしくはハロゲンによりモノ - もしくはジ置換されていてもよい。）により N - 置換されており、そして

40

R₂ は、水素、ヒドロキシル、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、

低級ラジカルは、7 まで（7 を含む）の C 原子を有する。〕

50

で示される化合物、
または薬理学的に許容されるその塩が含まれる。

【0016】

本発明において用いるのに特に好適なN-ビスホスホネートの例は、

2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(1-ベンジルイミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸；

1-アミノ-2-(1-メチルイミダゾール-4-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

1-アミノ-2-(1-ベンジルイミダゾール-4-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(1-ベンジルイミダゾール-2-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(チアゾール-2-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-2-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(2-メチルイミダゾール-4(5)-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(2-フェニルイミダゾール-4(5)-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸；

2-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸、および

2-(2-メチルイミダゾール-4(5)-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸、

ならびにこれらの薬理学的に許容される塩である。

【0017】

本発明において用いるのに最も好適なN-ビスホスホネートは、2-(イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸(ゾレドロン酸)または薬理学的に許容されるその塩である。

【0018】

薬理学的に許容される塩は、好ましくは塩基との塩、簡便には、元素の周期表のIa、Ib、IIaおよびIIb族に由来する金属塩(アルカリ金属塩、たとえばカリウム塩およびとりわけナトリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、好ましくはカルシウム塩もしくはマグネシウム塩)、およびアンモニアもしくは有機アミンとのアンモニウム塩である。

【0019】

とりわけ好適な医薬上許容される塩は、ビスホスホン酸の酸性水素のうち1、2、3または4個、特に1または2個が医薬上許容されるカチオン、特にナトリウム、カリウムまたはアンモニウム、第一にナトリウムにより置換されたものである。

【0020】

医薬上許容される塩の非常に好適な群は、各ホスホン酸基中に、1つの酸性水素および1つの医薬上許容されるカチオン、とりわけナトリウムを有することにより特徴づけられる。

【0021】

上で具体的に記載したビスホスホン酸誘導体は、文献既知である。これは、それらの製造を含む(たとえば、EP-A-513760、13~48頁参照)。たとえば、3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸は、たとえば米国特許第3,962

10

20

30

40

50

、432号に記載のように、ならびにその二ナトリウム塩は米国特許第4,639,338および4,711,880号に記載のように製造され、そして、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸は、たとえば米国特許第4,939,130号に記載のように製造される。

【0022】

ビスホスホネート（以下、本発明の剤という）は、適当な場合には、異性体または異性体の混合物の形態で、典型的には、エナンチオマーのような光学異性体またはジアステレオマーまたは幾何異性体、典型的にはシス-トランス異性体として、使用され得る。光学異性体は、純粋な対掌体および/またはラセミ体の形態で得られる。

【0023】

本発明の剤は、また、それらの水和物の形態で使用されるか、またはそれらの結晶化に使用された他の溶媒を含み得る。

【0024】

本発明の剤は、好ましくは、所望により、無機または有機の、固体または液体の、投与に適した医薬上許容される担体とともにまたは混合されていてもよい、治療上有効量の活性成分を含む医薬組成物の形態で使用される。

【0025】

本発明の剤は、単独で、または他の骨活性化薬（ホルモン、たとえばステロイドホルモン、たとえばエストロゲン；部分的エストロゲンアゴニスト、もしくはエストロゲン-ゲスターゲン組合せ剤；カルシトニンまたはそのアナログもしくは誘導体、たとえばサケ、ウナギもしくはヒトのカルシトニン副甲状腺ホルモンもしくはそのアナログ、たとえばPTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂もしくはPTS 893；SERM（選択的エストロゲンレセプターモジュレーター）、たとえばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、TSE-424、FC1271、チボロン（Livial（登録商標））；ビタミンDまたはアナログを含む）と組み合わせて、固定された組合せで、または物理的および時間的の両方で個別的に、投与され得る。かかる追加的骨活性化薬を、ビスホスホネートよりも頻繁に投与してもよい。

【0026】

医薬組成物は、たとえば、経腸、たとえば経口、経直腸、エアロゾル吸入または経鼻投与のための組成物、非経腸、たとえば静脈内または皮下投与のための組成物、あるいは経皮投与（たとえば受動的またはイオン泳動的）のための組成物であり得る。

【0027】

好ましくは、医薬組成物を、経口または非経腸（とりわけ静脈内、動脈内、筋肉内または経皮）投与に適合させる。静脈内および経口、第一に静脈内投与は、特に重要であるとみなされる。好ましくは、ビスホスホネート活性成分は非経腸形態、最も好ましくは静脈内形態である。

【0028】

特定の投与様式および用量は、患者の特性、とりわけ年齢、体重、ライフスタイル、活動レベル、ホルモンの状態（たとえば閉経後）および適当な骨ミネラル密度を考慮する担当医により選択され得る。

【0029】

本発明の剤の用量は、種々の要因、たとえば活性成分の有効性および作用の持続時間（たとえば、使用されるビスホスホネートの相対的強度を含む）、投与様式、温血動物の種類、ならびに/または温血動物の性別、年齢、体重および個々の病状に依存し得る。

【0030】

通常、用量は、0.005～20mg/kg、とりわけ0.01～10mg/kgのビスホスホネート活性成分の単回用量が、体重約75kgの温血動物に投与されるような用量である。

【0031】

10

20

30

40

50

「mg/kg」は、処置されるべき哺乳類（ヒトを含む）の体重1kgあたりの薬物のmgを意味する。

【0032】

上記の用量は、典型的には、少なくとも約2ヶ月、たとえば60日ごとに1回、または約4ヶ月未満、たとえば120日ごとに1回、またはそれらの間の任意の投与間隔で断続的に投与される。最も好ましくは、投与間隔は、約3ヶ月、たとえば約80日ごとに1回から約100日、とりわけ約90日または暦四半期ごとに1回である。

【0033】

単回用量単位形態の製剤は、好ましくは約1%～約90%の活性成分を含み、そして単回用量単位形態でない製剤は、好ましくは約0.1%～約20%の活性成分を含有する。10
注入溶液または注入溶液用量の製造のための固体のアンプル剤、カプセル剤、錠剤または糖衣錠のような単回用量単位形態は、たとえば約0.5mg～約500mgの活性成分を含有する。使用される実際の単位用量は、とりわけ、ビスホスホネートの有効性、投与間隔および投与経路に依存することが理解される。したがって、単位用量のサイズは、典型的には、より強力なビスホスホネートについてより少量となり、そしてより大量であるほどより長い投与間隔となる。たとえば、より強力なN-ビスホスホネート、たとえばゾレドロン酸に関して、約1から約10mgまで、好ましくは約3mgから約7mgまで、とりわけ約5mgまたは約4mgの単位用量が非経腸的、たとえば静脈的投与に使用され得る。たとえば、また、経口的に投与されるさらに強力なN-ビスホスホネート、たとえばアレドロネート、イバンドロネートまたはリセドロネートに関して、約1mg～約10020
mg、好ましくは約5mg～約70mg、とりわけ約10mg～約40mgの経口単位用量が使用され得る。

【0034】

単位用量は、単回または分割用量、すなわち単位用量が2またはそれ以上の等量部または非等量部であり、そしてこれらの部分が患者に同時に、重複する時間中に、または別個の時点で投与される用量で投与され得る。単位用量が別個の時点で分割用量として投与される場合、分割用量の個別の投与の間隔は数時間、たとえば1時間から約1週間（約7日）までであり得る。本発明にしたがって、分割用量の最後の部分の投与とその次の分割用量の最初の部分の投与との間の時間間隔は、少なくとも約2ヶ月から約4ヶ月まで、たとえば約3ヶ月である。30

【0035】

特に好適な実施態様において、5mgの単位用量のゾレドロン酸またはその塩（用量は遊離酸に基づく）が、たとえば3ヶ月ごとに1回経静脈的に投与される。

【0036】

別の特に好適な実施態様において、4mgの単位用量のゾレドロン酸またはその塩（用量は遊離酸に基づく）が、たとえば3ヶ月ごとに1回経静脈的に投与される。

【0037】

経腸的および非経腸的投与のための医薬調製物は、たとえば、投与単位形態のもの、たとえば糖衣錠、錠剤またはカプセル剤およびアンプル剤である。それらは自体公知の方法、たとえば通常の混合、造粒、糖衣化（confectioning）、溶解または凍結乾燥加工により製造される。たとえば、経口投与のための医薬調製物は、活性成分を固体担体と組み合わせ、適当な場合には、得られた混合物を造粒し、そして所望または必要ならば適当な添加物の添加後に、該混合物または顆粒を錠剤または糖衣錠核へと加工することにより得られ得る。40

【0038】

適当な担体は、とりわけ、増量剤、たとえば糖類、たとえばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース調製物、およびまた、結合剤、たとえばスターチペースト（starch paste）、たとえばコーン、小麦、米またはポテトスターチを用いたもの、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン、ならびに所望により、崩壊剤、たとえば上記のスターチ、また、カルボキシメチ50

ルスターチ、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩、たとえばアルギン酸ナトリウムである。添加物は、とりわけ、流動調節剤 (flow-regulating agent) および滑沢剤、たとえば珪酸、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、たとえばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコールである。糖衣錠核に、胃液耐性であり得る適当なコーティング剤が施されてもよく、とりわけ、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタンを含んでもよい濃厚糖溶液、あるいは適当な有機溶媒または溶媒混合物中のラッカー溶液 (lacquer solution) を使用して、胃液に耐性のコーティング剤、適当なセルロース調製物の溶液、たとえばアセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを製造する。着色物質または色素が、たとえば識別の目的で、または、活性成分の異なる量を示すために、錠剤または糖衣錠のコーティングに添加され得る。

10

【0039】

他の経口投与可能な医薬調製物は、ゼラチンから製造された乾燥 - 充填カプセル剤、およびまた、ゼラチンおよび可塑剤、たとえばグリセロールまたはソルビトールから製造された、軟、密閉カプセル剤である。乾燥 - 充填カプセル剤は、たとえば増量剤、たとえばラクトース、結合剤、たとえばスターチおよび/または流動促進剤 (glidant)、たとえばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、および適当な場合には、安定化剤と混合された、顆粒剤の形態の活性成分を含み得る。軟カプセル剤において、活性成分を、好ましくは、適当な液体、たとえば脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコール中に溶解または懸濁させ、また、それを安定化剤として添加することも可能である。

20

【0040】

非経腸製剤は、とりわけ、種々の様式、たとえば筋肉内、腹膜内、鼻内、皮内、皮下、好ましくは静脈内で有効な、注射可能な流体である。このような流体は、好ましくは、たとえば単独または医薬上許容される担体とともに活性成分を含む凍結乾燥調製物から、また溶液濃縮物 (solution concentrate) から、使用前に調製され得る等張の水性溶液または懸濁液である。医薬調製物は、滅菌され得、そして/または、添加物、たとえば保存剤、安定化剤、湿潤剤および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節のための塩および/または緩衝剤を含み得る。

【0041】

経皮適用に適した製剤は、担体とともに活性成分の有効量を含む。有利な担体としては、宿主の皮膚を通過するのを助ける吸収可能な薬理学的に許容される溶媒が挙げられる。特徴的には、経皮デバイス (transdermal device) は、裏当て部分 (backing member)、所望により担体と共に化合物を含有するリザーバー、所望により予め定められた制御速度で長期間にわたって化合物を宿主の皮膚へ送達する速度制御バリアーおよび当該デバイスを皮膚に固定する手段を含むバンデージ (bandage) の形態である。

30

【0042】

本発明は、特徴的には、断続的投与のための指示書とともに、それぞれビスホスホネートの有効量を含んでなる1またはそれ以上の単位用量を含む、上で定義したキット製品を含む。医薬製品に慣用的なことであるが、断続的投与のためのこれらの指示書は、中入れ書 (package insert) の形態であるか、またはパッケージングもしくはパッケージラベルに存在するか、またはインターネットのリンクの引用もしくは同様のものを含む他の任意の形態で入手可能であり得る。

40

【0043】

以下の実施例により、前記の本発明を説明する。

【0044】

以下の実施例において、「活性成分」なる用語は、本発明にしたがって有用であると上記したビスホスホン酸誘導体のいずれか1つとして理解されるべきである。

【0045】

実施例

50

実施例 1：活性成分として、活性成分の被覆ペレット、たとえばパミドロン酸二ナトリウム五水和物を含むカプセル：

【表 1】

コアペレット：

活性成分（粉末）	1 9 7 . 3 m g
微晶性セルロース （Avicel（登録商標）PH 105）	5 2 . 7 m g
	<hr/> 2 5 0 . 0 m g

+ 内部コーティング：

10

セルロース HP-M 603	1 0 . 0 m g
ポリエチレングリコール	2 . 0 m g
タルク	8 . 0 m g
	<hr/> 2 7 0 . 0 m g

+ 胃液耐性外部コーティング：

Eudragit（登録商標）L 30 D（固体）	9 0 . 0 m g
クエン酸トリエチル	2 1 . 0 m g
Antifoam（登録商標）AF	2 . 0 m g
水	
タルク	7 . 0 m g
	<hr/> 3 9 0 . 0 m g

20

【0046】

パミドロン酸二ナトリウムとアビスセル（登録商標）PH 105の混合物を水で湿らせ、そして練合し、押し出し、そして球状に成形する。次いで、乾燥したペレットを、セルロース HP-M 603、ポリエチレングリコール（PEG）8000およびタルクからなる内部コーティング、ならびにEudragit（登録商標）L 30 D、クエン酸トリエチルおよびAntifoam（登録商標）AFからなる水性胃液耐性被覆で流動床中にて連続的に被覆する。被覆したペレットをタルクで粉末化し、そして市販のカプセル充填機、たとえばHoeffliger and Kargによりカプセル（カプセルサイズ 0）に充填する。

30

【0047】

実施例 2：例えば 1 - ヒドロキシ - 2 - （イミダゾール - 1 - イル） - エタン - 1,1 - ジホスホン酸を活性成分として含むモノリス接着経皮システム：

【表 2】

組成

ポリイソブチレン (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5.0 g
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3.0 g
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9.0 g
水素化炭化水素樹脂 (Escorez 5320, Exxon)	43.0 g
1-ロードデシルアザシクロヘプタン-2-オン (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0 g
活性成分	20.0 g
総量	100.0 g

10

【0048】

調製物：

前記成分をローラーギアベッド上に回転させて150gの特定沸点石油画分100-125に混合溶解する。300mmドクターブレードを用いる延展器により、溶液をポリエステルフィルム (Hostaphan, Kalle) につけて、約75g/m²のコーティングとする。乾燥後(60で15分間)、シリコン処理ポリエステル膜(厚さ75mm、Laufenberg)を剥離フィルムとして適用する。完成したシステムは打抜器を用いて所望の形とサイズに打ち抜いて5~30cm²とする。完成したシステムをそれぞれアルミニウム紙製の分包包装に封入する。

20

【0049】

実施例3：1.0mgの凍結乾燥1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸(混合ナトリウム塩)含有バイアル。水1mLで希釈して、

30

【表 3】

組成

活性成分(遊離ジホスホン酸)	1.0 mg
マンニトール	46.0 mg
クエン酸三ナトリウム×2H ₂ O	約3.0 mg
水	1 ml
注射用水	1 ml

40

【0050】

水1mL中、活性成分をクエン酸三ナトリウム×2H₂Oで滴定し、pH6.0とする。次にマンニトールを加え、溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥物をバイアルに充填する。

【0051】

実施例4：活性成分、たとえばパミドロネート二ナトリウム五水和物水溶液含有アンブル。希釈後、静脈内点滴用溶液(濃度3mg/mL)とする。

【表 4】

組成

活性成分	19.73 mg
------	----------

(± 5.0 mg の無水活性成分)

マンニトール	250 mg
--------	--------

注射用水	5 ml
------	------

【0052】

実施例 5 患者の処置

10

磁気共鳴イメージング試験 (MRI)

関節リウマチを有する患者におけるゾレドロン酸の用量および 6 ヶ月間の用量レジメン決定試験を行う。40 名の患者を 2 つの試験アームに無作為化する。すべての患者を、ベースラインで、および 3 ヶ月の間隔で、画像診断法を用いて評価する。骨活性薬、たとえばビスホスホネート、エストロゲン、カルシトニン、ラロキシフェンに最近曝露されたか、または代謝性骨疾患の病歴を有する患者を除外する。ゾレドロン酸またはプラセボを、各訪問ごとに、ボラス静脈注射として、約 5 分かけて末梢静脈に投与する。

【0053】

効果を、MTX 単独と比較した 3 および 6 ヶ月での核磁気共鳴により測定される骨ミネラル密度 (BMD) のベースラインからの変化のパーセントの測定により決定する。

20

さらに、EULAR または OMERACT スコアリングシステムによる MRI の新たな侵食の数を測定する。

MRI 試験では、手および手首の 11 の関節および 15 の骨を観察する。

【0054】

MTX 単独で処置した関節リウマチによる侵食の進行は約 70 % であると予想される。対照的に、ゾレドロン酸および MTX で処置した関節リウマチによる侵食の進行は、約 35 % であると予想される。

【0055】

試験アーム

- 3 ヶ月ごとにメトトレキサート単独
- 3 ヶ月ごとに 5 mg のゾレドロン酸 + メトトレキサート

30

【0056】

X 線試験

関節リウマチを有する患者における経静脈的ゾレドロン酸の用量および 12 ヶ月間の用量レジメン決定試験を行う。200 名の患者を 2 つの試験アームに無作為化する。骨活性薬、たとえばビスホスホネート、エストロゲン、カルシトニン、ラロキシフェンに最近曝露されたか、または代謝性骨疾患の病歴を有する患者を除外する。すべての患者を、ベースラインで、および 3 ヶ月間隔で、メトトレキサート (MTX) で評価する。ゾレドロン酸およびメトトレキサートまたはメトトレキサートを、各訪問ごとに、ボラス静脈注射として、約 5 分かけて末梢静脈に投与する。

40

【0057】

効果を、MTX および 6、および 12 ヶ月と比較して、X 線により測定される骨ミネラル密度 (BMD) のパーセントの変化の測定により確認する。

【0058】

さらに、骨代謝回転の生化学的マーカー - 血清 C テロペプチド (CTx)、骨特異的アルカリホスフェート (BAP) - を、3 ヶ月ごとに入手する。総シャープスコア (total sharp score) (侵食および JSN)、新たな侵食のない新たな患者の数、3 を超えるシャープ侵食スコアの増加を有する患者の数、および ACR 20 も 3 ヶ月間隔で測定する。

【0059】

50

試験アーム

- 3ヶ月ごとにMTXのみ
- 3ヶ月ごとに5mgのゾレドロン酸およびMTX

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/11380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/663 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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 82903 A (LIPOCINE INC) 8 November 2001 (2001-11-08) the whole document	1-9
Y	WO 01 97788 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); TRECHSEL ULRICH (C) 27 December 2001 (2001-12-27) cited in the application page 3 page 8 page 5 --- -/-	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		Date of mailing of the international search report
2 February 2004		18/02/2004
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) 340-3016		Authorized officer
		Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/11380

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KROOT ERIC-JAN J A ET AL: "Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 44, no. 6, June 2001 (2001-06), pages 1254-1260, XP002268238 ISSN: 0004-3591 page 1254, right-hand column, paragraph 3 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11380

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:
Rule 39.1(iv) PCT – Method for treatment of the human or animal body by therapy Although claims 1 and 4-9 (part) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/11380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0182903 A	08-11-2001	US 6468559 B1	22-10-2002
		AU 5572801 A	12-11-2001
		WO 0182903 A1	08-11-2001
WO 0197788 A	27-12-2001	AU 7410901 A	02-01-2002
		BR 0111806 A	20-05-2003
		CA 2410201 A1	27-12-2001
		CZ 20024134 A3	18-06-2003
		WO 0197788 A2	27-12-2001
		EP 1296689 A2	02-04-2003
		HU 0301164 A2	28-08-2003
		JP 2003535889 T	02-12-2003
		NO 20026117 A	19-12-2002
		SK 18082002 A3	05-08-2003
		US 2003181421 A1	25-09-2003

フロントページの続き

(81)指定国 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,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI
,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA38 MA04 MA36 MA52 MA55 MA66 NA14 ZA96
ZB15