

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 9 月 15 日(15.09.2011)

(10) 国際公開番号
WO 2011/111143 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/007262
- (22) 国際出願日: 2010 年 12 月 15 日(15.12.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-056428 2010 年 3 月 12 日(12.03.2010) JP
- (72) 発明者: および
- (71) 出願人: 中村 秀人 (NAKAMURA, Hideto)
[JP/JP]; 〒8528114 長崎県長崎市橋口町 7-15
-301 Nagasaki (JP).
- (74) 代理人: 清水 善廣 (SHIMIZU, Yoshihiro); 〒
1690075 東京都新宿区高田馬場一丁目 4 番 15
号三井生命高田馬場ビル 7 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MEDICAMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

(54) 発明の名称: 関節リウマチ薬

(57) Abstract: Disclosed is a medicament for rheumatoid arthritis, which is effective for alleviation and suppression of the symptoms of rheumatoid arthritis. The medicament for rheumatoid arthritis efficiently suppresses the symptoms of rheumatoid arthritis. Specifically disclosed is a medicament for rheumatoid arthritis, which contains methotrexate as an active ingredient and is characterized by having the methotrexate administered at bedtime.

(57) 要約: 関節リウマチの症状緩和及び抑制に有効であり、かつ効率的に抑えるための関節リウマチ薬を提供する。メトトレキサートを有効成分として含有する関節リウマチ薬であって、メトトレキサートを就寝前に投与することを特徴とする。



WO 2011/111143 A1

明 細 書

発明の名称： 関節リウマチ薬

技術分野

[0001] 本発明は、関節リウマチ薬に関するものである。

背景技術

[0002] リウマチ性疾患の代表である関節リウマチ（*rheumatoid arthritis*；以下、「RA」という）は、慢性多発性関節炎を主症状とする全身性結合組織疾患で、自己免疫疾患の一種である。RAは、30～60歳の女性に好発し、有病者数は本邦では約60万人と推測されている。RAの病態には関節滑膜における血管新生、炎症性細胞浸潤、滑膜細胞増殖、軟骨・骨破壊などが挙げられる。また、RAにおける関節炎は改善と増悪を繰り返しながら進行し、徐々に軟骨・骨破壊を引き起こし、RA患者の日常労作の阻害や生活の質（QOL）の低下を招く。

[0003] 特に「朝のこわばり」という症状は、早朝に現れる四肢の関節痛のことであり、古くから知られているRAの最も特徴的な症状である。また、「朝のこわばり」は日中に現れず、早朝に現れるRA固有の概日リズムであることが知られている。

この「朝のこわばり」には、IL-6やTNF- α などのさまざまな炎症性サイトカインが関与していることが知られている。また近年、炎症性サイトカインには概日リズムが存在し、この概日リズムはRA患者に現れる「朝のこわばり」に対応するように早朝にピークを示すことが報告されている（非特許文献1）。

[0004] 現在、ヒトのRA治療薬における第一選択薬は、メトトレキサート（*methotrexate*；以下、「MTX」という）を含有する薬剤である。MTXは、生物学的製剤と比較し薬剤費が安く、世界的にアンカードラッグとして最も使用されている抗リウマチ薬である。本邦のMTXの投与方法は、1週間単位で1日目の朝食後・夕食後、2日目の朝食後の計3回投与する

ことが基準となっている。

- [0005] そこで、早朝にピークを迎える炎症性サイトカインを抑えるために、炎症性サイトカインの概日リズムとヒトの日常生活行動を考慮して、MTXを既存の投与方法から夕食後のみに服用する時間治療に変更することで、リウマチ症状を改善できるという症例報告もなされている（非特許文献2）。

先行技術文献

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Arthritis & Rheumatism 56： 399
， 2007

非特許文献2：藤 秀人、厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総括報告、2009年9月28日、リウマチ・アレルギー情報センター、インターネット<URL：www.allergy.go.jp/Research/Shouroku_08/29fuji.pdf>

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] しかしながら、非特許文献2に示されるように、夕食後のみにMTXを服用する時間治療においても、その薬理効果は不十分であった。その理由は、MTXの半減期と炎症性サイトカインの概日リズムとの乖離にある。MTXの半減期は2～4時間とされており、夕食後のみにMTXを服用したとしても、深夜から早朝に向けて増加する炎症性サイトカイン等に対しては最大許容量のMTXを投与した場合でも十分な薬効を示せず、顕著な効果改善には至らなかった。従って、本発明は、RAの症状緩和及び抑制に有効であり、かつ効率的に抑えるための関節リウマチ薬を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者は、かかる問題点を解決するべく鋭意研究の結果、抗リウマチ薬であるMTXの投与量や投与回数を変更することなく、投与時刻を種々検討した結果、生体リズムに合わせてMTXを投与する投与タイミングを見出し

、MTXの薬理効果を安全かつ効率的に高めることができることを確認し、本発明を完成するに至った。

本発明の関節リウマチ薬は、かかる知見に基づきなされたもので、請求項1に記載の通り、MTXを有効成分として含有する関節リウマチ薬であって、関節リウマチ患者に対して就寝前に投与されるように用いられることを特徴とする。

また、請求項2に記載の関節リウマチ薬は、請求項1記載の関節リウマチ薬において、前記投与が夜であることを特徴とする。

また、請求項3に記載の関節リウマチ薬は、請求項2記載の関節リウマチ薬において、前記投与が午後9時～午前3時であることを特徴とする。

発明の効果

[0009] 本発明のMTXを含有する関節リウマチ薬は、炎症性サイトカインの概日リズムにあわせて就寝前に投与することによって、投与量及び投与回数を変更することなく、安全性を維持しつつRA症状、特に関節痛を軽減することができる。また、RAの重症化の遅延効果及び臨床的寛解を得ることができる。また、MTXの過剰な投与を防止し、患者の身体への負担や治療費の削減ができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]MTXを就寝前に3ヶ月間投与した場合のDisease Activity Score (DAS) 28の変化を表すグラフ

発明を実施するための形態

[0011] 本発明における関節リウマチ患者とは、リウマチ専門医によって関節リウマチと診断された患者であって、MTXを治療薬として利用する患者のことをいい、いずれの関節リウマチ患者も含む。

[0012] 本発明の関節リウマチ薬は、MTXを有効成分として含有する薬剤であり、錠剤、カプセル剤などとして用いられる。

[0013] 本発明の関節リウマチ薬は、就寝前に投与されるように用いる。具体的には、例えば、1日1回の就寝前の投与でよく、1日目の就寝前、2日目の就

寝前、3日目の就寝前に投与し、残りの4日間は休薬し、これを1週間毎に繰り返すものである。

[0014] 本発明の関節リウマチ薬は、就寝前、午後9時から午前3時に投与され、さらに好ましいのは、午前1時から午前3時に投与されることである。炎症性サイトカインは、深夜（午前2時）から早朝（午前5時）にかけて増加する概日リズムを有しており、この時間帯にMTXを服用することで血中のMTX濃度をこの時間帯に保つようにできれば、炎症性サイトカインの増加を抑えることができ、朝のこわばりを抑えることができるからである。

[0015] 本発明における、MTXの有効投与量として、1週間あたりが4～20mgとすることが好ましい。一般的な日本国内のRA治療において、MTXは4mg/週の投与が行われる。しかし、十分な効果が得られない患者については、6mg/週以上、最大8mg/週の投与が行われる。なお、海外ではRA患者に対し、MTXは7.5～20mg/週投与されている。

[0016] 前記MTXの有効投与量とは、関節リウマチ患者個人において、MTXが効果を示す用量のことをいう。MTXの効果とは、MTXの投与によって、患者個人における関節の疼痛、腫脹等の症状が緩和されたことで判断される。

実施例

[0017] （対象）

平成21年7月以前より、医療法人白十字会佐世保中央病院に外来にて通院している年齢20歳以上のRA患者で、すでにRAに対する治療としてMTXを投与され、投与による改善が認められず、RAの疾患活動性を示すDAS28が3.2以上、生物学的製剤を現在使用していない患者17名を被験者とした。17名の被験者の内訳は、男性5例、女性12例であり、RAの罹患期間は平均11.8年（2年（最小）－33年（最大））であり、平均年齢は61.0歳（42歳（最小）－78歳（最大））であった。

[0018] （投与方法）

被験者が投与されていた既存のMTXの投与量及び投与回数を基準として

設定し、MTXの1週間における総投与量及び投与回数は変更せず、投与時間を1日1回就寝前（午後9時から午前1時の間）のみに変更した。投与期間は、投与時間を1日1回就寝前とする時間治療実施から3ヶ月間とした。なお、本実施例におけるMTXの1週間における投与量は、4mgが4例、6mgが8例、8mgが5例であり、投与量が4mgの場合、時間治療開始前では、1日目朝食後2mg、夕食後2mgの投与を、時間治療後では1日目就寝前2mg、2日目就寝前2mgに変更した。

投与量が6mgの場合、時間治療開始前では、1日目朝食後2mg、夕食後2mg、2日目朝食後2mgの投与を、時間治療後では1日目就寝前2mg、2日目就寝前、2mg、3日目就寝前2mgに変更した。

投与量が8mgの場合、時間治療開始前では、1日目朝食後4mg、夕食後2mg、2日目朝食後2mgの投与を、時間治療後では1日目就寝前4mg、2日目就寝前2mg、3日目就寝前2mgに変更した。

[0019] （評価方法）

試験期間は、時間治療実施から3ヶ月間とし、外来来院ごとに毎月診断及び採血を行った。

主要評価項目の有効性にはDAS28による疾患活動性評価及びEULAR（European League Against Rheumatism；欧州リウマチ学会）改善基準を用いて確認した。

DAS28は、下記式により算出した。

$$DAS28 = 0.56 \times (T28)^{1/2} + 0.28 \times (S28)^{1/2} + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times GH + 0.96$$

T28及びS28は、手、肘、肩など28カ所の関節を触診し、T28は「圧痛関節数（おさえたときに痛みのある関節の数）」であり、S28は「腫脹関節数（腫れている関節の数）」である。

C反応性タンパク（CRP）は、採血によって炎症の程度を測定するもので、体内で炎症や組織の破壊が起きると、血液中にあらわれるタンパク質であり、炎症が強いほど、数値が高くなる。

GHは、患者が行う全身状態の自己評価のことであり、VAS (Visual analog scale) という100mmのスケール上で、0を「体調が大変よい（症状なし）」、100を「体調が非常に悪い」とした場合、どのあたりになるか患者が示した値である。

前記式によって算出された値は、high disease activity (高疾患活動性)、moderate disease activity (中等度疾患活動性)、low disease activity (低疾患活動性) 及び臨床的寛解の4段階で評価した。

また、EULAR改善基準においては、投与時間を変更する前のDAS 28に対する投与時間変更後のDAS 28の差を用いて、治療効果をgood (反応良好)、moderate (中等度反応) 及びno response (不変) の3段階で評価した。

[0020] DAS 28による疾患活動性評価の結果を表1及び図1に示した。17人のRA患者から得られたデータは平均±標準偏差で表し、統計解析は群内の比較には反復分散分析を行い、多重比較検定にはFisherのPLSDを行った。有意水準は5%とした。

[0021] [表1]

	患者数	平均値(X)	標準偏差		有意差
時間治療開始2ヶ月前	17	3.652	0.934	-0.180	
時間治療開始 (0)	17	3.832	0.623		
1ヶ月後	17	3.371	1.117	-0.462	P<0.05
2ヶ月後	17	3.326	1.081	-0.506	P<0.05
3ヶ月後	17	3.311	1.038	-0.521	P<0.01

[0022] DAS 28による疾患活動性評価の値(X)は、 $X > 5.1$ は「高疾患活動性」を、 $3.2 \leq X \leq 5.1$ は「中等度疾患活動性」を、 $X < 3.2$ では「低疾患活動性」を、 $X < 2.6$ では「臨床的寛解」であることを意味する。

表1において、時間治療開始時には時間治療開始2ヶ月前と比べDAS 28の値(X)が高くなっていることからRAの症状は悪化しており、時間治療開始時のDAS 28において、平均値は3.83 (3.25 (最小) - 5

． 30（最大））であり、中等度疾患活動性で、やや高いリウマチ症状が見られていた。時間治療 1 ヶ月後から D A S 2 8 の平均値の値は下がり、時間治療開始 3 ヶ月後の D A S 2 8 の平均値は 3. 31 となり、中等度疾患活動性であるものの、R A の症状が軽くなったことが確認された。

また、表 1 及び図 1 に示すように、M T X を就寝前に投与する時間治療では、時間治療開始後 1 ヶ月から治療効果が現れ、D A S 2 8 の平均値は時間治療開始前と比較し 1 ヶ月目で 0. 462、2 ヶ月目で 0. 506、3 ヶ月目で 0. 521 とそれぞれ有意に減少した。上記式 1 に示す D A S 2 8 に使用するすべての項目で減少傾向が示され、特に腫脹関節数（S 2 8）が顕著に減少し、R A 症状が低減されたことが確認された。また、D A S 2 8 は時間治療開始 1 ヶ月目から有意に低下し、この抑制効果は 3 ヶ月間継続することが確認された。以上より、M T X の時間治療では、投与量の増量や投薬回数の変えることなく、M T X の投薬時刻を変更することで、従来の投与方法と比較してより高い治療効果が得られることが明らかとなった。

[0023] E U L A R 改善基準による M T X の有効性評価の結果を表 2 に示した。

[0024] [表2]

	基準	R A 患者 17 名中		
中等度反応	$0.6 > Y$	7 名	41. 2%	7 名中 4 名は臨床的寛解に到達
不変	$Y < 0.6$	10 名	58. 8%	

[0025] 表 2 中の基準とは、M T X 投与時間を変更する前（時間治療開始時）の D A S 2 8 に対する M T X 投与時間変更後（3 ヶ月後）の D A S 2 8 の差の値（Y）において、17 名の患者の M T X による時間治療の効果が、 $0.6 > Y$ で「中等度反応」であることを、 $Y < 0.6$ で「不変」、即ち、改善が見られなかったことを意味する。

17 例中 7 例（41. 2%）で中等度反応を示すまでに改善し、このうち 4 例（23. 5%）では D A S 2 8 における臨床的寛解に到達したことが確認された。

[0026] 3 ヶ月間の本発明による時間治療において 17 名の患者には副作用は認められなかった。

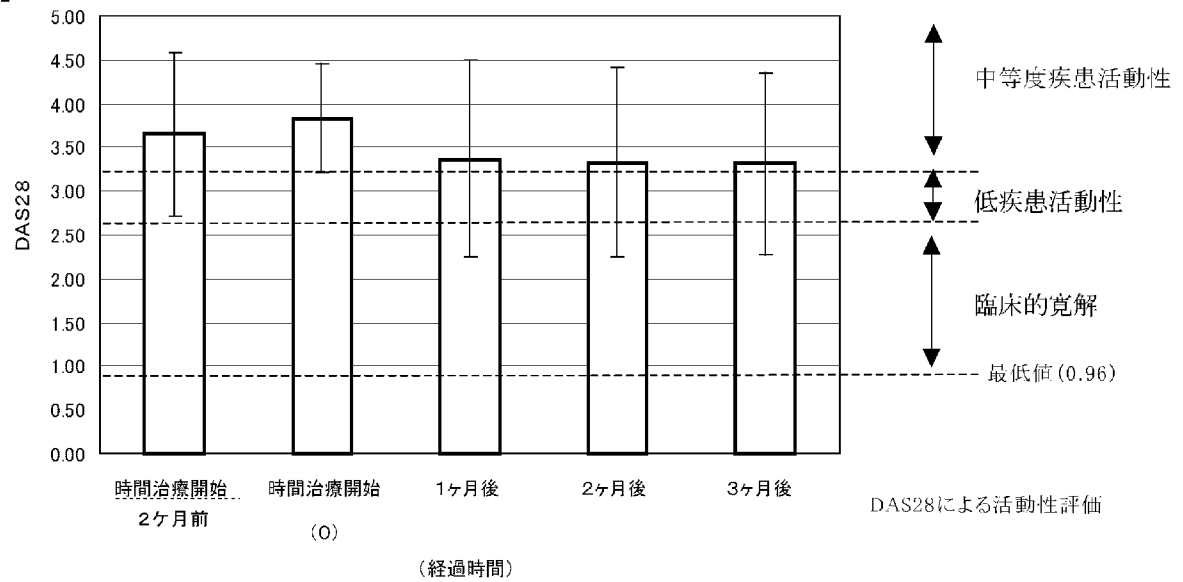
産業上の利用可能性

[0027] 本発明は、就寝前に投与することにより、関節リウマチの症状を顕著に抑えることができる関節リウマチ薬として産業上利用できる。

請求の範囲

- [請求項1] メトトレキサートを有効成分として含有する関節リウマチ薬であって、関節リウマチ患者に対して、就寝前に投与されるように用いられることを特徴とする関節リウマチ薬。
- [請求項2] 前記投与が夜であることを特徴とする請求項1に記載の関節リウマチ薬。
- [請求項3] 前記投与が午後9時～午前3時であることを特徴とする請求項2に記載の関節リウマチ薬。

[図1]



(時間治療開始 (0) と比較して1ヶ月目: $P < 0.05$ 、2ヶ月目: $P < 0.05$ 、3ヶ月目: $P < 0.01$)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/007262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/519(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/519, A61P19/02, A61P29/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

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

CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Hideto FUJI, "Ko Rheumatism-yaku no Jikan Yakubutsu Ryoho o Mezashite", Shukan Yakuji Shinpo, 01 January 2010 (01.01.2010), no.2610, pages 6 to 12, page 8, left column, 3rd paragraph, right column, 2nd paragraph, fig. 1, 3, 4	1-3
X	Hideto FUJI, "Ko Rheumatism-yaku no Jikan Chiryo eno Tenbo", Journal of Chronobiology, 2009, vol.15, no.2, pages 33 to 39, page 36, right column, 3rd paragraph, page 37, right column, the last paragraph to page 38, left column, 1st paragraphs	1-3
A	TO,H. et al, The Journal of pharmacy and pharmacology, 2009, Vol.61, No.10, p.1333-8	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 January, 2011 (17.01.11)Date of mailing of the international search report
25 January, 2011 (25.01.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/519(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/519, A61P19/02, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	藤秀人, 抗リウマチ薬の時間薬物療法を目指して, 週刊薬事新報, 2010.01.01, No. 2610, p. 6-12, 第 8 頁左欄第 3 段落, 同頁右欄第 2 段落, 図 1, 図 3, 図 4	1-3
X	藤秀人, 抗リウマチ薬の時間治療への展望, 時間生物学, 2009, Vol. 15, No. 2, p. 33-39, 第 36 頁右欄第 3 段落, 第 37 頁右欄最終段落-第 38 頁左欄第 1 段落	1-3

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

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

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

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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 1 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 5 . 0 1 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安居 拓哉

4 C

4 7 6 4

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

C（続き）． 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	TO,H. et al, The Journal of pharmacy and pharmacology, 2009, Vol.61, No.10, p.1333-8	1-3