

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 1 月 25 日 (25.01.2001)

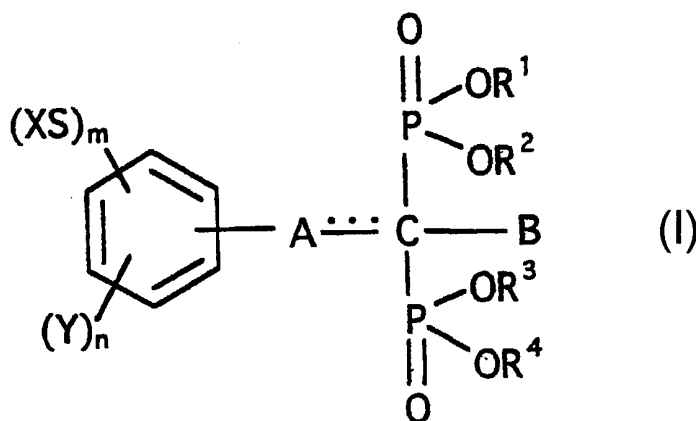
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/05403 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/663, A61P 1/02 Masatoshi) [JP/JP]; 〒235-0023 神奈川県横浜市磯子区森6丁目18-29 Kanagawa (JP). 岡崎誠二 (OKAZAKI, Seiji) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1丁目31-22 S404 Kanagawa (JP). 河合由利子 (KAWAI, Yuriko) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1丁目31-22 S201 Kanagawa (JP). 川邊紀雄 (KAWABE, Norio) [JP/JP]; 〒251-0011 神奈川県藤沢市渡内1丁目2-14 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04832
- (22) 国際出願日: 2000 年 7 月 19 日 (19.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, US.
- (30) 優先権データ: 特願平11/204808 1999 年 7 月 19 日 (19.07.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP). 添付公開書類: — 国際調査報告書
- (72) 発明者; および 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 伊東政俊 (ITO,

(54) Title: DRUGS FOR PERIODONTAL DISEASES

(54) 発明の名称: 歯周疾患用剤



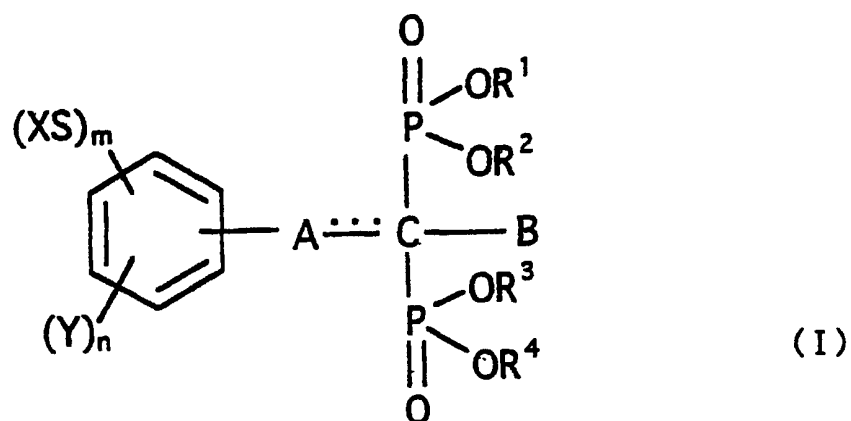
(57) Abstract: Drugs for periodontal diseases which contain as the active ingredient methanebisphosphonic acid derivatives represented by general formula (I) or hydrates thereof: wherein X, Y, m, n, ..., A, B, R¹, R², R³ and R⁴ are each as defined in the description. The methanebisphosphonic acid derivatives represented by general formula (I) or hydrates thereof are efficacious in, for example, inhibiting cell infiltration into an affected site accompanying periodontal diseases and therefore useful in preventing and treating periodontal diseases.

WO 01/05403 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



[式中、X、Y、m、n、 、A、B、R¹、R²、R³およびR⁴は明細書に記載の定義に同じ]により表されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物を有効成分とする歯周疾患用剤。

本発明に関わる一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物は、歯周疾患に伴う患部への細胞浸潤を抑制する等の作用を有し、歯周疾患の予防、治療に有用である。

明細書

歯周疾患用剤

技術分野

本発明はメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物を有効成分とする、歯周疾患用剤に関する。

背景技術

歯周疾患は、歯を取り囲み支持する歯周組織としての、歯肉、セメント質、歯根膜、歯槽突起骨、支持骨などを含む組織の疾患である。すなわち歯周疾患には、歯肉炎あるいは歯周炎を含むいわゆる歯周病の他、歯髓の炎症または壊死に継発して生じる根尖性歯周炎の初期過程のような歯髓組織における疾患も含まれる。

歯周病には、ほ乳類の歯を取り囲み且つ構造を支持する歯周組織の炎症、破壊および退化が含まれる。歯周組織には歯肉溝上皮、接合上皮、外縁上皮、歯肉、歯槽骨、歯根膜およびセメント質を含んでいる。歯周炎における支持骨の喪失は、この進行性疾患の最終段階であり、成人の歯の喪失の主たる原因となっている。

歯周病は疾患の進行度によって歯肉炎と歯周炎に分類される。歯肉炎とは、歯肉に炎症が局限し、骨や歯根膜には病変が生じておらず、ポケットは仮性ポケットの状態のものを指す。原則的には、ポケット底部がセメントエナメル境より歯冠側にあり、アタッチメントロスのない状態を指す。歯周炎とは、歯肉の炎症が歯根膜、歯槽骨に及び、ポケットは歯周ポケットとなり、アタッチメントレベル（付着位置）はセメントエナメル境より根尖側にある状態を指す。歯周ポケットが深くなるにつれて、炎症は持続し深部へ進行する。

これら歯周病の初発因子としては、プラークや歯石が含まれ、また、初発因子を増加させたり、初発因子によって生じた炎症を修飾する因子としては、プラークおよび歯石の増加因子や不正咬合が含まれる。

歯周病による組織破壊は主に、歯と歯肉間に付着したプラークに起因する。即ちプラーク中に含まれる細菌が産生する、組織溶解性酵素や毒素などが、直接的に組織破壊を引き起こしたり、あるいはプラーク細菌の産生物質により歯周組織において炎症と免疫反応が生じ、免疫担当細胞（白血球など）が間接的に組織破壊を引き起こす。歯周病の初期においては組織破壊の標的となる組織は、主に歯肉上皮、接合上皮及び歯肉であり、上述した歯肉炎の状態を呈するが、プラークからの有害物質の侵入が続くと、炎症は深部へ拡大して歯肉組織が破壊され、減少・退縮することによって、接合上皮の根尖側移動が生じ、接合上皮は歯面から剥離してアタッチメントロスが生じ、歯周ポケットが形成される。ポケットが深くなると、歯肉縁下プラークは増加し、病変はさらに進行する。炎症が深部に及ぶと、歯根膜繊維の破壊を伴う歯根膜炎の状態を呈し、さらには歯槽骨周囲の破骨細胞の活性が高まることによって、骨吸収が進行する。このような組織破壊に直接関与する因子として、プラーク細菌の産生するコラゲナーゼ、ヒアルロニダーゼ、プロテアーゼなどの酵素や、エンドトキシン、ロイコトキシンなどの毒素が挙げられる。また炎症・免疫反応を介した間接的な組織破壊も存在する。即ち、プラーク細菌の産生物が歯肉結合組織中に侵入すると、マクロファージによる貪食が行われ、同時にライソソーム酵素が放出される。さらにマクロファージからの刺激を受けたBリンパ球による抗体産生が行われ、結果、抗原抗体複合体（免疫複合体）が形成される。この複合体は補体を活性化して血管透過性を高め、好中球の走化性を誘発する。好中球は、これらの免疫複合体を貪食するが、同時にライソソーム酵素を周囲組織に放出して組織破壊をさらに進行させる。破骨細胞の活性化にはプラーク細菌から放出されるLPSなどの毒素、炎症性細胞（免疫担当細胞）であるマクロファージがつくるプロスタグランジンE₂（PGE₂）、Tリンパ球が放出する破骨細胞活性化因子、マクロファージの放出するインターロイキン-1やインターロイキン-6などが関与すると考えられている。歯槽骨の破壊が進行すると、最終的には歯の支持力が低下し、歯の喪失を来す。

また歯髄から根尖孔を介しての感染、外傷や血行性感染あるいは機械的・化学的刺激等に起因して、感染根管を有する歯の根尖部に炎症を来す根尖性歯周炎によっても歯の喪失は起こり得る。

歯周病の治療には抗生物質がプラーク細菌の抑止を目的に用いられるが、この治療は長期にわたり有効な方法ではない。うがい、ブラッシング、並びにデンタルフロスの使用などの家庭でのケアは、歯周病の抑止を助ける。ブラッシング時に歯肉マッサージを併用し局所の血液供給をよくすることも歯周病の進展の抑制に有効である。他の予防処置としては、過酸化水素うがい剤（温水中の3% H_2O_2 ）がある。過酸化カルパミド（過酸化水素尿素、 $\text{CH}_6\text{N}_2\text{O}_3$ ）もまた軽度の感染および歯周炎における炎症の局所的治療に使用される。

歯周病治療のもう一つの方法としては、非ステロイド性抗炎症剤を使用して病気の進行を抑止する方法がある。米国特許第4,667,132号には、鎮痛・抗炎症剤であるE t o d o l a cが骨吸収や歯周病に係わる骨の喪失を抑止可能であることが記載されている。米国特許第4,440,779号には、関節炎、脊椎炎、痛風、歯周病などに係わる痛みおよび炎症状態の治療に有効な新規の三環性鎮痛・抗炎症剤の使用について記載されている。

歯周病を含む広範なカルシウム代謝障害の治療に対して、いくつかのビスホスホン酸誘導体の使用が公知となっている。欧州公開特許第320,455号には、炎症/退化性関節疾患、骨粗鬆症、歯周炎および甲状腺機能亢進症の治療に有効であるとして、N-アラルキルアミノ-1-ヒドロキシアルカン-1,1-ビスホスホン酸誘導体の使用が開示されている。特開平1-197495号には、カルシウム代謝障害あるいは難溶性カルシウム塩の異常沈着が認められる疾患に対する、芳香族置換アザシクロアルキルアルカンビスホスホン酸の使用が開示されており、歯周炎あるいは歯根膜炎に言及している。

また歯周炎において生じる、歯槽骨破壊に起因した歯の喪失に対するビスホスホン酸誘導体の効果については公知となっている。例えば、米国特許第5,283,057号には、歯槽骨吸収や歯列矯正術後の歯の移動の抑制に有効であるとして、1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)-エチリデン-1,1-ビスホスホン酸の使用が開示されている。米国特許第5,270,365号には、歯槽骨喪失あるいは歯喪失に有効であるとして、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸の使用が開示されている。4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸においては、歯槽骨吸収は効果的に

抑制するものの、ポケット形成および歯肉炎症に対しては無効であったと報告されている [J.Periodontology 63, 825-830 (1992)]。

上記に示されているように、カルシウム代謝異常に帰することのできる疾患あるいは骨吸収の亢進に帰することのできる疾患は、さまざまなビスホスホン酸誘導体によって、効果的に治療し得ることが知られている。米国特許第5,652,227号には、結合組織マトリックス蛋白質成分の劣化の抑制に、特定のビスホスホン酸の使用が開示されており、歯根膜炎、歯肉炎に言及している。

しかしながら、当該技術においてはビスホスホン酸誘導体の効果が可変であり、異なるビスホスホン酸を用いた場合には反対の効果が生じたり、あるいは同一のビスホスホン酸塩を用いてもその濃度が異なれば異なる生物学的反応が生じることもあり得ることが報告されている [Clin.Ortop. 217, 72-78 (1987)]。

近年、歯周病の進展をより効果的に予防・治療するために、歯周炎のみならず、歯周炎の前段階である歯肉炎に対する積極的な治療が奨励されている。しかしながら歯肉炎における炎症に対して明確な効果を有するビスホスホン酸化合物についてはこれまでに開示されていない。

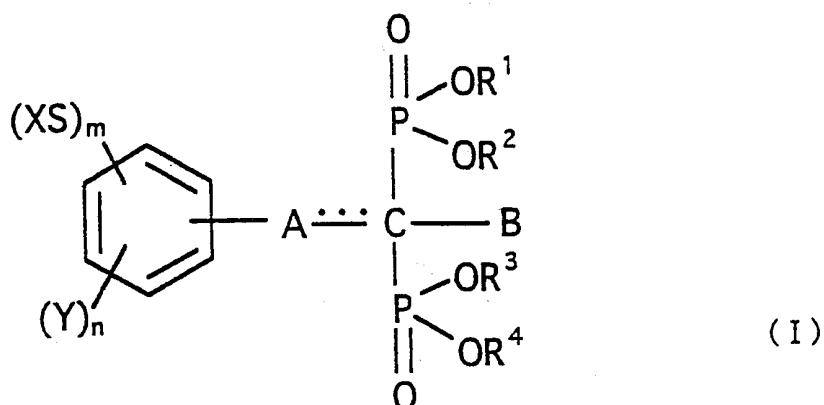
一方、特公平8-26048号において、抗炎症効果、抗リウマチ効果、骨代謝疾患改善効果、インターロイキン-1産生・作用抑制効果、抗酸化効果を有するメタンビスホスホン酸誘導体が開示されているが、歯周病や根尖性歯周炎等の歯周疾患に対する効果に関しては記載されていない。

本発明は、上記従来技術の問題点を解決する新しい歯周疾患用剤を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、下記の一般式 (I) で示されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物が、歯周疾患に伴う、患部における白血球のような炎症性細胞の浸潤を抑制する等、歯周疾患用剤として有用であるとの事実を見だし、ここに本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、一般式 (I) :



[式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、

Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素を除く）を表し、

m、nはそれぞれ独立して0、1、2または3を表し、

・・・は二重結合または単結合を表し、

Aは $-(D)_b-(CH_2)_c-$ （Dは硫黄、酸素、 NR^5 （ R^5 は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す）、または CH_2 であり、cは0～3の整数であり、bは0または1である）、または $-(CH=CH)_d-CH=$ （dは0または1であり、Aが $-(CH=CH)_d-CH=$ を表す場合、Bは存在しない）であり、

Bは水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである）を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

で示されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物を有効成分とする歯周疾患用剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で言う歯周疾患用剤とは、歯周疾患の治療または予防に有効な薬剤である。

上記一般式（I）で表されるメタンビスホスホン酸誘導体の置換基は、より具体的には以下の通りである。

置換基XSのXとして用いられる炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素、もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-アミノエチル、2-N-メチルアミノエチル、2-N,N-ジメチルアミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アルコキシエチル、2-トリアルキルシロキシエチル、2-アミノプロピル、2-N-メチルアミノプロピル、2-N,N-ジメチルアミノプロピル、3-アミノプロピル、3-N-メチルアミノプロピル、3-N,N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシロキシプロピルなどが挙げられる。また、他のXはフェニル、置換フェニル、ナフチル、置換ナフチルである。フェニル、ナフチル基の置換基として、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられ、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基として、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である。置換基XSの位置はパラ、メタ、オルトである。

置換基Yの炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

炭素原子数 2～8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基は、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられる。炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。炭素原子数 1～8 のアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。ハロゲンハロゲンハロゲンはフッ素、塩素（パラ位に置換された塩素は除く）、臭素またはヨウ素が挙げられる。置換基 Y の位置は特に限定されない。

A が $-(D)_b-(CH_2)_c$ であり、 $\cdots$ が単結合を示す場合、D は硫黄、酸素、 NR^5 (R^5 は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す)、または CH_2 であり、 c は 0、1、2、または 3、 b は 0 または 1 である（ただし、 $b = 0$ の場合は $c = 0$ である）。より好ましくは b および c は独立して 0 または 1 である。

さらに、B が水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）で、かつ D が硫黄、酸素または NR^5 (R^5 は前記定義に同じ）で $b = 1$ の場合、 $c = 0$ のものは化学的に不安定なため好ましくない。しかし、この場合でも c が 1、2 または 3 のものは安定であり、好ましいものである。特に好ましい A の具体例としては、S、NH、O、 CH_2 、 CH_2CH_2 、S CH_2 、 SCH_2CH_2 、 $SCH_2CH_2CH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 OCH_2 などである。またフェニル基が A を介せずに（すなわち、 $b = c = 0$ のケース）、メタンビスホスホン酸の炭素に直結する化合物も含まれる。また A が $-(CH=CH)_d-CH=$ の場合とは $\cdots$ が二重結合であり、B が存在しない場合を意味し、ここで d は 0 または 1 である。

B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が表す炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。また、B がトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）である場合の、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルも同様である。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が表す薬理学的に許容される陽イオンとしては、金属陽イ

オン、アンモニウム NR_4 （ただしRは水素または炭素原子数1～8の直鎖、または分岐鎖アルキル基である）等が挙げられる。特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなど、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウムなどの陽イオンである。しかし他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などの陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、*t*-ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどが挙げられる。中でもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。

また $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ において陽イオンは同一でも異なってもよく、また陽イオンと水素が混合したもの、例えば一陽イオン塩、二陽イオン塩、三陽イオン塩も本発明に含まれる。好ましくは、一般式（I）で示されるメタンビスホスホン酸誘導体は、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のすべてが水素からなるもの、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のうち3つが水素で、残り1つがナトリウムであるもの、または3つが水素で、残りの1つがアンモニウムであるもの、または $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ のうち2つが水素で、残りの2つがナトリウムであるもの、または2つが水素で、残りの2つがアンモニウムのものである。

一般式（I）で表されるメタンビスホスホン酸誘導体の中でも、Xが炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換された塩素は除く）であり、m、nは0または1であり、 $\cdots$ が単結合であり、Aが $-\text{S}-(\text{CH}_2)_c-$ （cは0、1、2または3である）であり、Bは水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、炭素原子数1～8の直鎖または

分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい、である化合物が好ましい。より好ましくは、(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1, 1-ビスホスホン酸である。

一般式(I)で示されるメタンビスホスホン酸誘導体は特公平8-26048号公報において開示された方法で製造することが出来る。

一般式(I)で示されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物は、歯周組織への炎症性細胞の浸潤抑制、歯槽骨の破壊抑制等の作用を有し、歯周疾患用剤として使用できる。歯周疾患とは、歯肉、セメント質、歯根膜、歯槽突起骨、支持骨などの歯を取り囲み支持する歯周組織の疾患であり、具体的には歯肉炎、歯周炎、根尖性歯周炎等が挙げられる。歯肉炎とは、歯肉に炎症が限局し、骨や歯根膜には病変が生じておらず、歯と歯肉のアタッチメントロスのない状態を指す。歯周炎とは、歯肉の炎症が歯根膜、歯槽骨に及び、ポケットは歯周ポケットとなり、アタッチメントレベル(付着位置)はセメントエナメル境より根尖側にある状態を指す。また、根尖性歯周炎は、歯髄から根尖孔を介しての感染、外傷や血行性感染あるいは機械的・化学的刺激等に起因して生じ、歯の根尖部に炎症を来すことを特徴とする。

本発明の化合物を歯周疾患用剤として用いる場合、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤などの経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、パッカル錠、坐剤、口腔洗浄剤、種々の形態の局所塗布剤などの非経口投与のいずれであっても良い。投与量は、投与対象、投与ルート、症状などによって異なるが、約0.1mg~5g程度、好ましくは1mg~2g程度であり、これを1日1~数回に分けて、または1回/1日~7日の割合で経口または非経口投与する。

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【実施例】

実施例1：ラット歯周病モデルの歯周組織への炎症性細胞浸潤の抑制

被験薬剤として(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1,1-ビスホスホン酸二ナトリウム塩(以下「化合物1」とする)を用いて以下の薬理試験を行った。

ラットの歯周組織に炎症性変化を惹起させる目的で以下の処置を行った。すなわちウイスター系雄性ラット4週齢の上顎右側第1臼歯と第2臼歯の歯間部に縫合用ナイロン糸(3-0号)を挿入して実験側(以下「ナイロン糸挿入側」とする)とした。なお、試験期間中におけるナイロン糸の脱落を防止する目的で、ナイロン糸の両端には小さな結び目を作成した。また上顎左側第1臼歯と第2臼歯の歯間部には何も挿入せずに、対照側(以下「ナイロン糸非挿入側」とする)とした。化合物1は、溶媒として滅菌蒸留水に溶解して、体重1kgあたり2.5mgの割合で、処置化合物1投与群に対して、ナイロン糸挿入7日後から3週間週5日間皮下投与した。処置非投与群およびナイロン糸の挿入を行っていない無処置群には、投与は行わなかった。ナイロン糸挿入日から4週間目および8週間目に上顎骨を採取した。

採取した上顎骨は10%中性ホルマリン溶液で固定後、プランクリクロー脱灰液で低温脱灰を行った。次に、上顎骨をパラフィンに包埋して、第1臼歯と第2臼歯の近心根が並行になるように、近遠心方向の組織切片を作成した。組織切片はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施した後、光学顕微鏡で第1臼歯と第2臼歯の歯間部の歯周組織への炎症性細胞の浸潤を病理組織学的に検索した。

得られた測定結果を、平均値±標準誤差にて表1および表2に示す。

表1 ラット歯周組織の病理組織学的所見 一炎症性細胞浸潤スコア(処置後4週間目)
(平均値±標準誤差)

	例数	ナイロン糸挿入側(右側)	ナイロン糸非挿入側(左側)
無処置群	2	1.0	1.0
処置非投与群	7	1.4±0.2	1.0±0.0
処置化合物1投与群	8	1.6±0.2	1.0±0.0

程度 0:変化なし 1:ごく軽度 2:軽度 3:中等度 4:高度

表2 ラット歯周組織の病理組織学的所見 一炎症性細胞浸潤スコア（処置後8週間目）
（平均値±標準誤差）

	例数	ナイロン糸挿入側（右側）	ナイロン糸非挿入側（左側）
無処置群	2	1.0	1.0
処置非投与群	7	2.3±0.4	1.1±0.1
処置化合物1投与群	7	1.3±0.2	1.1±0.1

程度 0：変化なし 1：ごく軽度 2：軽度 3：中等度 4：高度

表1および表2から明らかな様にナイロン糸挿入の4週間後から8週間後にかけて発症・進展する炎症性細胞の浸潤を化合物1は抑制した。

実施例2：ラット歯周病モデルにおける歯槽骨吸収の抑制

歯槽骨の吸収の度合を組織形態計測学的に検索するために、実施例1に使用した組織切片を、画像解析装置のタブレット上に投影し、上顎第1臼歯の遠心側と第2臼歯の近心側のそれぞれのセメントエナメル境の間を結んだ線の中点から歯槽骨頂部へ最短で到達する直線を引き、その距離を計測した。なお、組織形態計測学的検索は各群より1個体を抽出し、個体あたり3枚の組織切片を用いた。

3枚の組織切片より得られた測定結果を、平均値にて表3および表4に示す。

表3 ラット歯周組織の組織形態計測学的所見 一歯槽骨の吸収の度合一（処置後4週間目）
セメントエナメル境～歯槽骨頂部間の距離（同一個体3標本の平均値）

	ナイロン糸挿入側（右側） A (μm)	ナイロン糸非挿入側（左側） B (μm)	A/B
無処置個体	331.8	399.8	0.83
処置非投与個体	588.0	279.5	2.10
処置化合物1投与個体	595.1	372.3	1.60

表4 ラット歯周組織の組織形態計測学的所見 一歯槽骨の吸収の度合ー（処置後8週間目）
セメントエナメル境～歯槽骨頂部間の距離（同一個体3標本の平均値）

	ナイロン糸挿入側(右側) A (μm)	ナイロン糸非挿入側(左側) B (μm)	A/B
無処置個体	413.7	384.8	1.08
処置非投与個体	1054.5	436.2	2.42
処置化合物1投与個体	703.7	408.4	1.72

表3および表4から明らかな様にナイロン糸挿入の4週間後から8週間後にかけて発症・進展する歯槽骨の吸収を化合物1は抑制した。

実施例3：ラット歯周病モデルにおける歯肉の退縮の抑制

歯肉の退縮の度合いを反映する露出セメント質の長さを組織形態計測学的に検索するために、実施例1に使用した組織切片を、画像解析装置のタブレット上に投影し、上顎第1臼歯の遠心側と第2臼歯の近心側の各々のセメントエナメル境からそれぞれの歯肉付着部までの長さを計測し、その両者の平均を求めた。なお、組織形態計測学的検索は各群より1個体を抽出し、個体あたり3枚の組織切片を用いた。

3枚の組織切片より得られた測定結果を、平均値にて表5および表6に示す。

表5 ラット歯周組織の組織形態計測学的所見 一歯肉の退縮の度合ー（処置後4週間目）
露出セメント質の長さ（同一個体3標本の平均値）

	ナイロン糸挿入側(右側) A (μm)	ナイロン糸非挿入側(左側) B (μm)	A/B
無処置個体	<20	<20	≒1.00
処置非投与個体	34.8	<20	>1.74
処置化合物1投与個体	<20	<20	≒1.00

表6 ラット歯周組織の組織形態計測学的所見 一歯肉の退縮の度合ー（処置後8週間目）
露出セメント質の長さ（同一個体3標本の平均値）

	ナイロン糸挿入側（右側） A（ μm ）	ナイロン糸非挿入側（左側） B（ μm ）	A/B
無処置個体	<20	<20	≈ 1.00
処置非投与個体	249.9	<20	>12.49
処置化合物1投与個体	154.7	<20	>7.73

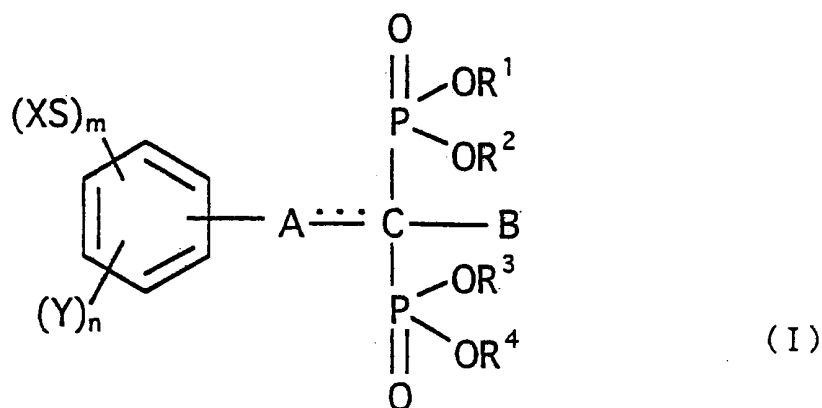
表5および表6から明らかな様にナイロン糸挿入の4週間後から8週間後にかけて発症・進展する歯肉の退縮を化合物1は抑制した。

産業上の利用可能性

本発明に関わる一般式（I）で表されるメタンビスホスホン酸誘導体またはその水和物は、歯周疾患に伴う炎症性細胞の浸潤を抑制する作用や、歯肉退縮を抑制する作用、歯槽骨の骨吸収を抑制する作用を有し、歯周疾患の治療および予防に有効である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、

Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素は除く）を表し、

m、nはそれぞれ独立して0、1、2または3を表し、

・・・は二重結合または単結合を表し、

Aは $-(D)_b-$ 、 $-(CH_2)_c-$ （Dは硫黄、酸素、 NR^5 （ R^5 は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す）、または CH_2 であり、cは0～3の整数であり、bは0または1である）、または $-(CH=CH)_d-CH=$ （dは0または1であり、Aが $-(CH=CH)_d-CH=$ を表す場合、Bは存在しない）であり、

Bは水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである）を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、炭素原子数1～8の直鎖また

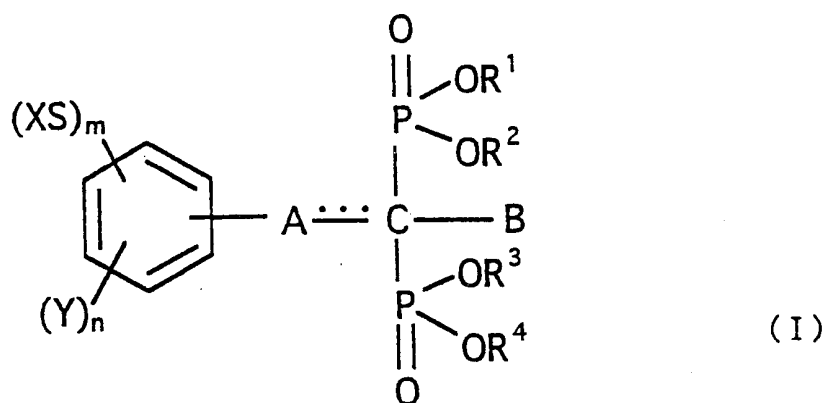
は分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、またはその水和物を有効成分とする歯周疾患用剤。

2. 一般式 (I) 中の X が炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Y は前記定義に同じであり、m、n はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、
 ・ ・ ・ が単結合であり、A が $-S-(CH_2)_c-$ (c は前記定義と同じ) であり、B は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義に同じ、である請求項 1 記載の歯周疾患用剤。

3. 対象疾患が根尖性歯周炎、歯周炎または歯肉炎である請求項 1 または 2 記載の歯周疾患用剤。

4. 一般式 (I)



[式中、X は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、

Y は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、

炭素原子数 2 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数 3 ～ 8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ～ 8 のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素は除く）を表し、

m、n はそれぞれ独立して 0、1、2 または 3 を表し、

・・・は二重結合または単結合を表し、

A は $-(D)_b-(CH_2)_c-$ （D は硫黄、酸素、 NR^5 （ R^5 は水素または炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す）、または CH_2 であり、c は 0 ～ 3 の整数であり、b は 0 または 1 である）、または $-(CH=CH)_d-CH=$ （d は 0 または 1 であり、A が $-(CH=CH)_d-CH=$ を表す場合、B は存在しない）であり、

B は水素、炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。]

により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、またはその水和物の有効量を投与することを特徴とする歯周疾患の治療または予防方法。

5. 一般式 (I) 中の X が炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Y は前記定義に同じであり、m、n はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、・・・が単結合であり、A が $-S-(CH_2)_c-$ （c は前記定義と同じ）であり、B は水素または炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義に同じ、である請求項 4 記載の歯周疾患の治療または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/663, A61P1/02

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)

Int.Cl⁷ A61K31/663, A61P1/02

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 practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 911321, A1 (PFIZER INC.), 28 April, 1999 (28.04.99), Full text, & JP, 11-180926, A & CA, 2249867, A	1-3
Y	WO, 96/23505, A1 (TERONEN OLLI PEKKA), 08 August, 1996 (08.08.96), Full text, & US, 5652227, A & CA, 2211783, A & AU, 9645414, A & EP, 806954, A1 & JP, 10-513168, A & FI, 9703082, A	1-3
Y	WO, 93/24498, A1 (PROCTER AND GAMBLE PHARM.), 09 December, 1993 (09.12.93), & US, 5391743, A & US, 5760021, A & AU, 9343945, A & EP, 646119, A1 & JP, 7-506569, A & HU, 72061, A & EP, 849272, A1 & ZA, 9303763, A & ZA, 9303768, A & ZA, 9303800, A & CN, 1088213, A & US, 5770586, A & NO, 9404516, A & FI, 9405596, A & CN, 1224018, A	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 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
11 August, 2000 (11.08.00)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04832

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AOKI Takehito et al., "The effects of bisphosphonates on polymorphonuclear leukocyte-derived matrix metalloproteinase activity", Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi, (1999), 41(2), pp.99-107	1-3
Y	WO, 93/05052, A1 (TORAY INDUSTRIES INC.), 18 March, 1993 (18.03.93), Full text, & EP, 594857, A1 & US, 5527940, A & US, 5683992, A	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04832

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.: 4,5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 4 and 5 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/663, A61P1/02

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 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/663, A61P1/02

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

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)

CA, REGISTRY (STN)

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 請求の範囲の番号
Y	EP, 911321, A1 (PFIZER INC.), 28. 4月. 1999 (28. 04. 99), 全文& JP, 11-180926, A&CA, 2249867, A	1-3
Y	WO, 96/23505, A1 (TERONEN OLLI PEKKA), 8. 8月. 1996 (08. 08. 96), 全文& US, 5652227, A&CA, 2211783, A& AU, 9645414, A&EP, 806954, A1& JP, 10-513168, A&FI, 9703082, A	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ 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

11. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

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)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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 請求の範囲の番号
Y	WO, 93/24498, A1 (PROCTER AND GAMBLE PHARM.) , 9. 12月. 1993 (09. 12. 93) & US, 5391743, A&US, 5760021, A& AU, 9343945, A&EP, 646119, A1& JP, 7-506569, A&HU, 72061, A& EP, 849272, A1&ZA, 9303763, A& ZA, 9303768, A&ZA, 9303800, A& CN, 1088213, A&US, 5770586, A& NO, 9404516, A&FI, 9405596, A& CN, 1224018, A	1-3
Y	AOKI Takehito et al., "The effects of bisphosphonates on polymorphonuclear leukocyte-derived matrix metalloproteinase activity", Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi, (1999), 41(2), p. 99-107	1-3
Y	WO, 93/05052, A1 (TORAY INDUSTRIES INC.) , 1 8. 3月. 1993 (18. 03. 93) , 全文& EP, 594857, A1&US, 5527940, A& US, 5683992, A	1-3

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4, 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 4, 5 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。