

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-31164
(P2008-31164A)

(43) 公開日 平成20年2月14日(2008.2.14)

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/192
A 61 P 3/06
A 61 P 3/10
A 61 P 9/10
A 61 P 9/12

テーマコード(参考)

4C206

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2007-174954 (P2007-174954)

(22) 出願日

平成19年7月3日(2007.7.3)

(31) 優先権主張番号

特願2006-188342 (P2006-188342)

(32) 優先日

平成18年7月7日(2006.7.7)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

(71) 出願人

306014736 第一三共ヘルスケア株式会社

東京都中央区日本橋小網町1番8号

(74) 代理人

100146581

弁理士 石橋 公樹

(74) 代理人

100115750

弁理士 矢口 敏昭

(74) 代理人

100125025

弁理士 越後 友希

(72) 発明者

鳥住 保博

東京都中央区日本橋小網町1-8第一三共

ヘルスケア株式会社内

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA23 MA01 MA04

MA72 NA14 ZA36 ZA40 ZA42

ZA45 ZA81 ZC31 ZC33 ZC35

(54) 【発明の名称】高尿酸血症又はこれに起因する疾患の予防又は治療のための医薬組成物

(57) 【要約】

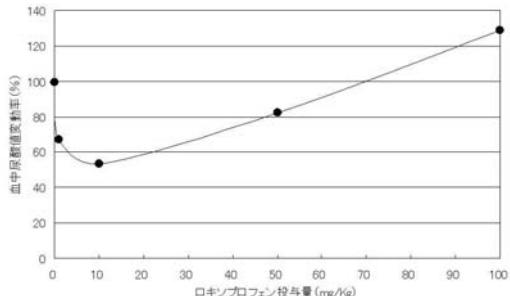
【課題】

高尿酸血症の予防又は治療剤を提供すること。

【解決手段】

ロキソプロフェンを含有する高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療するための医薬組成物。

【選択図】図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ロキソプロフェンを含有する高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

体重 1 K gあたり 0 . 0 1 ~ 7 0 m g のロキソプロフェンを経口投与することを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

体重 1 K gあたり 0 . 1 ~ 1 0 m g のロキソプロフェンを経口投与することを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

高尿酸血症に起因する疾患が痛風、腎障害又は尿路結石である請求項 1 ~ 3 から選択されるいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

高尿酸血症に起因する疾患が心血管障害、動脈硬化性疾患又はメタボリックシンドロームである請求項 1 ~ 3 から選択されるいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

高尿酸血症又はこれに起因する疾患の原因を低減させるためのロキソプロフェンを含有する医薬組成物。

20

【請求項 7】

ロキソプロフェンがロキソプロフェンナトリウムである請求項 1 ~ 6 から選択されるいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ロキソプロフェンによる高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療する方法。

【請求項 9】

ロキソプロフェンによる高尿酸血症又はこれに起因する疾患の原因を低減させる方法。

【請求項 10】

ロキソプロフェンを含有する組成物の有効量を哺乳動物に投与する高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療する方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ロキソプロフェンを含有する高尿酸血症又はこれに起因する疾患の予防又は治療するための医薬組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

高尿酸血症とは、血中の尿酸濃度が高い状態である。尿酸の生成と排泄の均衡が破綻した結果、血中尿酸濃度が異常に増加し、血中に溶解しきれなかったものが体内の局所で結晶化すると炎症が惹起される。例えば、尿酸の結晶が関節に溜まると激しい痛みを伴う痛風発作（痛風関節炎）、皮下に溜まると痛風結節、尿中では激しい痛みを伴う腎結石や尿路結石、腎尿細管や腎間質では腎障害の原因となる。

40

【0003】

また、近年では、高尿酸血症自体が心血管障害の独立した危険因子であるとする報告が増えており（非特許文献 1 参照）、痛風患者に動脈硬化性疾患の患者が多いことも古くからよく知られている事実である（例えば、非特許文献 2 参照）。また、血中尿酸値とメタボリックシンドロームの危険因子とに非常に良い相関があることも判明している（非特許文献 3 参照）。

【0004】

このように、高尿酸血症およびこれに起因する疾患の予防並びに治療は極めて重要なことである。

50

【0005】

現在、高尿酸血症の治療薬は、アロプリノール等の尿酸生合成抑制薬やベンズプロマロン等の尿酸排泄促進薬が用いられているが、痛風発作時には激烈な痛みのため鎮痛剤が投与されている。

【0006】

痛風発作時の治療においてはコルヒチンが第一選択薬とされていたが、抗炎症作用があまりないことや大量投与による副作用の重篤さが明らかになるにつれ、コルヒチンの使用は痛風発作の予感時に最低限度量のみとされた。これに代わって非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（以下、NSAIDと称す）使用されるようになった（非特許文献4）。

【0007】

一方、NSAIDの1種であるロキソプロフェンは、体内で活性代謝物に変換されて解熱鎮痛消炎作用を示すプロドラッグ型薬剤であり、そのために同種薬剤の主要な副作用である消化管障害が軽減され安全性が高く（例えば、非特許文献5参照）、さらに比較的即効性もあることが知られている（例えば、非特許文献6参照）。しかし、痛風発作（痛風関節炎）の適応は未承認のため、この適応症を有する他のNSAID（インドメタシン他）が投与されている（例えば、非特許文献4参照）。

10

【0008】

なお、アスピリンが合成された100年以上前には、サリチル酸製剤は腎から尿酸排泄を促進することが知られており、痛風治療薬として用いられていた。しかし、5～10gの大量投与において尿酸吸収抑制作用により血中尿酸値を低下させるのに対して、通常の解熱鎮痛目的の投与量（1～2g）ではかえって高尿酸血症をきたすという、アスピリンパラドックスとして知られているものであり、現在では痛風治療にアスピリンを用いることはない（以上、例えば、非特許文献7参照）。

20

【0009】

また、アスピリン以外のNSAIDにアスピリンパラドックスと同様な現象があったという報告はなく、近年、NSAIDを血中尿酸値の低下目的で投与したという報告も見当たらない。

【0010】

以上、NSAIDの血中尿酸濃度低下作用については未解明であり、ロキソプロフェンについても良く判っていないのが現状であった。

30

【非特許文献1】Progress in Medicine Vol.14 No.12, 1994 p.50-53

【非特許文献2】東京都医師会雑誌 Vol.57 No.5, 2004 p.35-42

【非特許文献3】医薬ジャーナル Vol.42 No.6, 2006 p.125-132

【非特許文献3】臨床と研究 Vol.65 No.12, 1988 p.61-66

【非特許文献4】薬理と治療 Vol.16 No.2, 1988 p.611-619

【非特許文献5】クリニカ Vol.31 No.1, 2004 p.38-41

【非特許文献6】高尿酸血症と痛風 Vol.6 No.2, 1998 p.136-139

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0011】**

本発明の第1の目的は、ロキソプロフェンの新たな薬理作用を探索することであり、第2の目的は、ロキソプロフェンにおいてもアスピリンパラドックスが存在するか否かを調べ、ひいては高尿酸血症治療にロキソプロフェンの投与が現実的であるかどうかを検討することである。

40

【課題を解決するための手段】**【0012】**

本発明者は、ロキソプロフェンの新たな薬理作用を探索すべく鋭意研究を重ねた結果、適当な範囲でロキソプロフェンを経口投与した場合に優れた血中尿酸値の低下作用を有することを見出した。

【0013】

50

詳述すると、本発明が行われる前には全く予想できなかつたことであるが、ロキソプロフェンにおいては、大量投与にて血中尿酸値が上昇し、中量および少量投与では血中尿酸値は減少するという、従来技術から類推される現象（すなわち、アスピリンパラドックス）とは正反対の現象が発現することを見出し、本発明を完成するに至つた。

【0014】

このことは、これまで解熱鎮痛消炎用途で用いられてきたロキソプロフェンが、高尿酸血症に起因する疾患、すなわち、痛風、腎障害、尿路結石、心血管障害、動脈硬化性疾患、メタボリックシンドロームにも有効であることを初めて見出したものである。従つて、

本発明は、（1）ロキソプロフェンを含有する高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療するための医薬組成物であり、好適には、

（2）体重1Kgあたり0.01～70mgのロキソプロフェンを経口投与することを特徴とする（1）に記載の医薬組成物、

（3）体重1Kgあたり0.1～10mgのロキソプロフェンを経口投与することを特徴とする（1）に記載の医薬組成物、

（4）高尿酸血症に起因する疾患が痛風、腎障害又は尿路結石である（1）～（3）から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

（5）高尿酸血症に起因する疾患が心血管障害、動脈硬化性疾患又はメタボリックシンドロームである（1）～（3）から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

（6）高尿酸血症又はこれに起因する疾患の原因を低減させるためのロキソプロフェンを含有する医薬組成物、

（7）ロキソプロフェンがロキソプロフェンナトリウムである（1）～（6）から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

（8）ロキソプロフェンによる高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療する方法、

（9）ロキソプロフェンによる高尿酸血症又はこれに起因する疾患の原因を低減させる方法及び

（10）ロキソプロフェンを含有する組成物の有効量を哺乳動物に投与する高尿酸血症又はこれに起因する疾患を予防又は治療する方法である。

【0015】

本発明において、「ロキソプロフェン」とは、ロキソプロフェン又はその塩であり、好適には、ロキソプロフェンナトリウムであり、さらに好適には、ロキソプロフェンナトリウム・2水和物である。

【0016】

本発明における「塩」とは、本発明の有効成分であるロキソプロフェンが、カルボン酸基を有することから、塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0017】

「塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリプチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、更に好適には、アルカリ金属塩である。

【0018】

本発明の有効成分は、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があるが、そのような水和物も本発明に使用される。

【0019】

本発明において、「高尿酸血症に起因する疾患」とは、血中尿酸濃度が高くなりすぎて

10

20

30

40

50

、血中に溶けきれなくなった状態に起因して惹起する疾患であればとくに限定はないが、例えば、痛風、腎障害、尿路結石、心血管障害、動脈硬化性疾患、メタボリックシンドロームなどが挙げられる。

【0020】

ここで、「動脈硬化性疾患」は、動脈壁が肥厚し、弾性を失った状態をいい、例えば、アテローム（粥状）硬化、メンケベルグ型動脈硬化、細小動脈硬化の3型がある。

【0021】

また、メタボリックシンドロームとは内臓脂肪症候群とも呼ばれ、高尿酸血症・痛風と強い相関があることが良く知られている。

【0022】

本発明において、「高尿酸血症に起因する疾患の原因を低減させる」とは、血中尿酸値を低下させることによって上述の疾患の原因を低減させることをいう。

【0023】

本発明において「治療」とは、病気又は症状を治癒させること又は改善させること或いは症状を抑制させることを意味し、「予防」とは、病気又は症状の発現の未然に防ぐことを意味する。

【発明の効果】

【0024】

本発明の医薬組成物は、優れた血中尿酸値の低下作用を有するので、高尿酸血症又はこれに起因する疾患、例えば、痛風、腎障害、尿路結石、心血管疾患、動脈硬化、メタボリックシンドロームの予防又は治療に有用である。

【0025】

また、本発明の医薬組成物は、血中尿酸濃度低下作用に基づいて、通風発作時の鎮痛・消炎に効果があり、通風発作に起因する疾患の治療にも好適である。更に、動脈硬化性疾患に起因する末梢血行障害による、肩こり、首すじのこり、手足のしびれ、手足の冷えの治療又は予防にも有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

ロキソプロフェンは第15改正日本薬局方に収載されている。

【0027】

また、ロキソプロフェンのその他の塩及び水和物は、公知の方法で製造することができる。

【0028】

ロキソプロフェンの1回投与量は、適応症や年齢により異なるが、通常、20～180mgであり、これを1日に、1～3回投与する。

【0029】

固体製剤の場合において1回投与量中に含有されるロキソプロフェンの含有量は、通常、10～400mgであり、好適には、20～180mgである。

【0030】

液剤の場合において含有されるロキソプロフェンの含有量は通常、0.1～200mg/mlであり、好適には、1～100mg/mlである。

【0031】

本発明においては、上記有効成分の他、必要に応じて、尿酸生成抑制剤（アロプリノールなど）、尿酸排泄促進剤（ベンズプロマロンなど）、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、各種ビタミン類又はビタミン様物質、生薬類等を本発明の効果を損なわない範囲で含有させることができる。

【0032】

これらの具体的な剤形としては、例えば、錠剤、細粒剤（散剤を含む）、カプセル、液剤（シロップ剤を含む）等をあげることができ、各剤形に適した添加剤や基材を適宜使用し、日本薬局方等に記載された通常の方法に従い、製造することができる。

10

20

30

40

50

【0033】

例えば、錠剤の場合、乳糖、結晶セルロース等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等をコーティング剤として、ステアリン酸マグネシウム等を滑沢剤として使用することができ、

細粒剤及びカプセル剤の場合、乳糖又は精製白糖等を賦形剤として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は酸化マグネシウム等を安定化剤として、トウモロコシデンプン等を吸着剤として、ヒドロキシプロピルセルロース等を結合剤として、使用することができる。

【0034】

上記各剤形において、必要に応じ、クロスボビドン等の崩壊剤；ポリソルベート等の界面活性剤；ケイ酸カルシウム等の吸着剤；三二酸化鉄、カラメル等の着色剤；安息香酸ナトリウム等の安定剤；pH調節剤；香料；等を添加することもできる。

【実施例】

【0035】

以下に、実施例等を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0036】

(実施例1) 錠剤

(1) 成分

(表1)

1又は2錠中	(mg)
ロキソプロフェンナトリウム・2水和物	60
乳糖	120
ステアリン酸マグネシウム	2
トウモロコシデンプン	50
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	適量

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「錠剤」の項に準じて錠剤を製造する。

【0037】

(実施例2) 細粒剤

(1) 成分

(表2)

1包中	(mg)
ロキソプロフェンナトリウム・2水和物	60
乳糖	100
ステアリン酸マグネシウム	4
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	適量

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製造する。

【0038】

(実施例3) カプセル剤

(1) 成分

(表3)

1又は2カプセル中	(mg)
ロキソプロフェンナトリウム・2水和物	60

10

20

30

40

50

ロキソプロフェンナトリウム・2水和物	6 0
乳糖	2 5
ステアリン酸マグネシウム	3
トウモロコシデンプン	4 0
ヒドロキシプロピルセルロース	適量

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「顆粒剤」の項に準じて細粒剤を製造した後、カプセルに充てんして硬カプセル剤を製造する。

【0039】

10

(実施例4) シロップ剤

(1) 成分

(表4)

6 0 m L 中	(m g)
ロキソプロフェンナトリウム・2水和物	6 0
安息香酸ナトリウム	1 0 0
グリセリン	1 5 0
ポリビニルアルコール	8 0
白糖	1 2 0 0
精製水	残部

20

(2) 製法

上記成分及び分量をとり、日局製剤総則「シロップ剤」の項に準じてシロップ剤を製造した後、褐色ガラス瓶に充てんしてシロップ剤を製造する。

【0040】

30

(試験例1)

(1) 被験物質

ロキソプロフェンナトリウム・2水和物は三共(株)製のものを使用した。

(2) 動物

試験動物としては、Covance Research Products Inc.からビーグル犬雄を5箇月齢で購入し、約1箇月間の検疫および馴化飼育後に使用した。

(3) 投与剤形、製剤の調整方法および製剤の保存方法

試験動物毎の体重をもとに算出した必要量の被験物質を、TORPAC社のゼラチンカプセル(1/2オンス)に充填した。充填後、カプセルは動物毎に区分されたケースに入れ、投与時まで冷蔵保存した。

(4) 投与経路および投与期間

被験物質を充填したカプセルは、1日1回9:00~12:30の間に、試験動物に強制経口投与した。なお、試験動物は投与前2~3時間絶食させた。

【0041】

40

投与期間は11日間とした。

(5) 被験試料の調製

カプセル投与前-14および-7日(投与開始前第2週および第1週)、投与後4日、8日、12日に、橈側皮静脈から約10mL採血した。なお、採血前約18時間、試験動物は絶食させた。

【0042】

40

得られた血液を試験管にとり、室温で30分から1時間放置後、遠心分離(約1600×g、10分間)して得られた血清を用いた。

(6) 試験方法

血中の尿酸値は通常に用いられているUricase-POD法を用いて測定した。

50

(7) 試験結果

ロキソプロフェン投与における血中尿酸値の変動率は、投与2週間前および1週間前の血中尿酸値の平均を100として換算して求めた。

【0043】

得られた結果を表5に示す。なお、各値とも1群5匹の平均値である。

【0044】

(表5)

被験物質 (mg/Kg)	血中尿酸値の変動率%		
	投与後4日	投与後8日	投与後12日
ロキソプロフェンナトリウム			
・2水和物(10)	97.8	89.5	72.4*

10

* : p = 0.009 (paired test)

ロキソプロフェンナトリウム・2水和物投与により顕著な血中尿酸値の低下作用が発現した。

【0045】

(試験例2)

(1) 被験物質

ロキソプロフェンナトリウム・2水和物は三共(株)製のものを使用した。

20

(2) 動物

試験動物としては、CD(SD)雄性ラット5週齢を、日本チャールズ・リバー社より購入し、1週間馴化飼育後に使用した。

(3) 投与剤形および投与経路

被験薬は0.5%CMC液で溶解して用いた。採血後、約30分に被験薬を経口投与した。溶媒(0.5%CMC液)を含む被験薬の投与液量は5mLg/Kgとした。

(4) 試験方法

エーテル麻酔下で右頸部を切開して頸動脈を露出させ、テルモシリンジ(1.0mL用)で約0.3mL採血した。採血は、被験薬投与前30分、投与後1時間、2時間、3時間の計4回行った。各時点で採血した血液は、遠心分離(11000回転、5分間)して得られた血清を用いた。

30

【0046】

血清中の尿酸値は、尿酸C-テストワコー(Uricase-TOOS法、和光純薬工業製)を用いて測定した。

(5) 試験結果

ロキソプロフェン投与後3時間における血中尿酸値を、投与前の血中尿酸値の平均を100として換算して求めた結果を図1に示す。なお、各値とも1群5匹の平均値である。

【0047】

図1より、ロキソプロフェンの投与量が0~70mg/Kgの範囲で血中尿酸値の低下作用を有することが判明した。特に、10mg/Kg以下の低用量で顕著な血中尿酸値の低下作用が発現することが判った。

40

【産業上の利用可能性】

【0048】

本発明の医薬組成物は、優れた血中尿酸値の低下作用を有するので、高尿酸血症又はこれに起因する疾患、例えば、痛風、腎障害、尿路結石、心血管疾患、動脈硬化、メタボリックシンドロームの予防又は治療に有用である。

【0049】

また、本発明の医薬組成物は、血中尿酸濃度低下作用に基づいて、通風発作時の鎮痛・消炎に効果があり、通風発作に起因する疾患の治療にも好適である。更に、動脈硬化性疾患に起因する末梢血行障害による、肩こり、首すじのこり、手足のしびれ、手足の冷えの

50

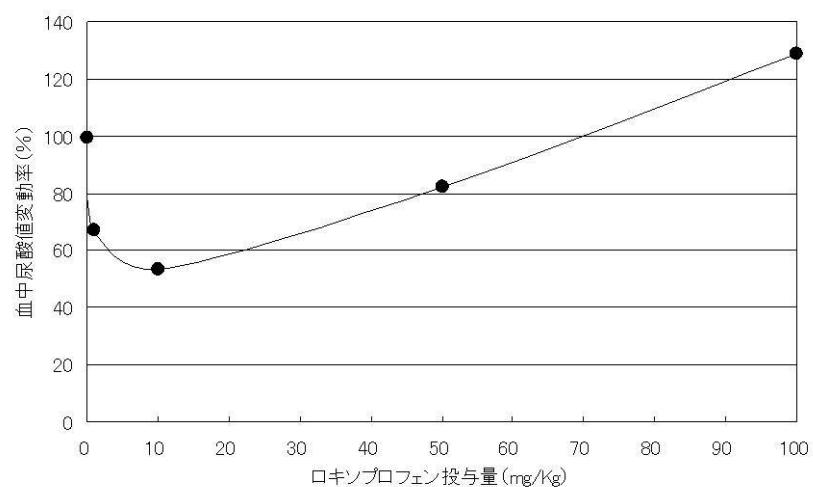
治療又は予防にも有用である。

【図面の簡単な説明】

【0 0 5 0】

【図1】図1は、ロキソプロフェンの投与による、血中尿酸値の低下作用を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/04	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 19/06	