

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5846717号
(P5846717)

(45) 発行日 平成28年1月20日 (2016. 1. 20)

(24) 登録日 平成27年12月4日 (2015.12. 4)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4525 (2006. 01) A 6 1 K 31/4525
A 6 1 P 9/00 (2006. 01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 43/00 (2006. 01) A 6 1 P 43/00 1 1 4

請求項の数 8 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2009-522831 (P2009-522831)	(73) 特許権者	509032287
(86) (22) 出願日	平成19年7月31日 (2007. 7. 31)		ノーヴェン セラピューティックス リミテッド ライアビリティ カンパニー
(65) 公表番号	特表2009-545593 (P2009-545593A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10168 ニューヨーク レキシングトロン
(43) 公表日	平成21年12月24日 (2009. 12. 24)		アベニュー 405 フィフティナインスフロア
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/017062	(74) 代理人	100092093
(87) 国際公開番号	W02008/019010		弁理士 辻居 幸一
(87) 国際公開日	平成20年2月14日 (2008. 2. 14)	(74) 代理人	100082005
審査請求日	平成22年7月28日 (2010. 7. 28)		弁理士 熊倉 禎男
審査番号	不服2014-2260 (P2014-2260/J1)	(74) 代理人	100084663
審査請求日	平成26年2月6日 (2014. 2. 6)		弁理士 箱田 篤
(31) 優先権主張番号	11/499, 586	(74) 代理人	100093300
(32) 優先日	平成18年8月4日 (2006. 8. 4)		弁理士 浅井 賢治
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パロキセチンによる体温調節機能障害の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パロキセチンを含む、更年期に関連する体温調節機能障害を患っている女性患者を治療するための医薬組成物であって、

該組成物が、該パロキセチン部分に基づいて7.5mg/日の量該患者に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

前記更年期に関連する体温調節機能障害が、のぼせ、顔面紅潮、寝汗及びそれらの組み合わせからなる群から選択される状態である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物がパロキセチンの遊離塩基を含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記組成物がパロキセチンの医薬的に許容できる塩を含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記パロキセチンの医薬的に許容できる塩が、パロキセチン塩酸塩を含む、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記パロキセチンの医薬的に許容できる塩が、パロキセチンメシラートをを含む、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記組成物が結晶質形態のパロキセチンを含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記組成物がアモルファス形態のパロキセチンを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体温調節機能障害、特に自然に発生する更年期(男性又は女性)、又は化学的又は外科手術的に誘発される更年期によるホルモン変化に関連するのぼせ及び顔面紅潮を患っている患者を治療するための方法に関する。該方法はまた、体温の通常

10

【背景技術】

【0002】

のぼせ又は顔面紅潮は、典型的には更年期を経ている女性に多く見られるが、外科手術的又は化学的に誘発された更年期を経験した女性にも見られる。それらは、いわゆる"男性更年期"にある男性又はホルモン除去治療を受けた男性にも(頻繁ではないが)見られる。該のぼせ及び顔面紅潮は、体温調節機能のホルモン制御の崩壊に関連する。さらに、体温調節機能に関する通常

20

【発明の開示】

【0003】

これまで、これらの体温調節機能障害を有する更年期前後の女性のための一次治療は、まずはエストロゲン濃度の公知の実質的な変動によるホルモン交換治療であった。しかし、多くの女性、特に乳癌歴又は乳癌の高いリスクを有する女性は、ホルモン交換治療に乗り気でないか又は許容しない。さらに最近では、セロトニン作動性化合物(例えばセロトニン受容体再摂取阻害剤)及びノルエピネフリンタイプの化合物(特にノルエピネフリン

30

【0004】

米国特許第2006-0100263号明細書は、のぼせのためのピシファジン及び別の薬剤の組み合わせに関する。パロキセチンは、該組み合わせ治療に好適であるとされる"他の"薬剤の一種である。米国特許第2006-0020015号明細書は、ノルエピネフリン再摂取阻害剤をセロトニン再摂取阻害剤と組み合わせた組み合わせ使用を請求している。該'015号出願は、選択的セロトニン再摂取阻害剤がのぼせにおいて臨床的に評価されるとも述べており、特にフルオキセチンがこれに関連してWO 9944601に記載されていると述べている。米国特許第2006-0020014号及び第2004-0130987号明細書は、同様の開示を有している。米国特許第2004-1052710号明細書は、セロトニン作動性再摂取阻害剤とノルエピネフリン再摂取阻害剤との、血管運動症状(のぼせ及び顔面紅潮が属する分類)の治療のための組み合わせ使用を述べており、パロキセチンが一種の可能なセロトニン再摂取阻害剤として特に述べられている。米国特許第2002-0042432号明細書(現在は米国特許第6,369,051号明細書)は、エストロゲン性物質と選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)の組み合わせを請求しており、パロキセチンが請求されている発明における使用に可能なSSRIの一種として特に述べられている。

40

【0005】

さらに、セルトラリン(別のSSRI)が、のぼせにおける独立した治療としてある程度有効であることが、Trott, et al An Open Tial of Sertraline for Menopausal Hot Flushes : Potential Involvement of Serotonin in Vasomotor Instability; Del. Med. Jrl, Se

50

ptember 1997, vol. 69, No. 9, 481-482 and in Roth et al; SERTRALINE RELIEVES HOT FLASHES SECONDARY TO MEDICAL CASTRATION AS TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER; Psycho-Oncology 7: 129-132 (1998)に見出された。米国特許第6,498,184号明細書は、顔面紅潮の治療のための選択的5-HT_{2c}(セロトニン受容体特殊型)作用薬の役割を論じている。米国特許第2004-0092519号明細書は、のぼせを治療するためのレボキセチン(選択的ノルアドレナリン再摂取阻害剤、すなわち、NARI)の使用に関する。最後に、Stearns et al; A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxif(登録商標)) in controlling hot flashes in breast cancer survivors; Annals of Oncology 11: 17-22, 2000は、顔面紅潮の制御のための女性における1日当たり10mg~20mgの用量でのパロキセチン塩酸塩の単独治療に関する研究を報告している。

10

【0006】

上記開示は、SSRIと顔面紅潮のための他の薬剤との組み合わせ使用、又は特にパロキセチンと他の薬剤との組み合わせ使用、又はさらに顔面紅潮のための単独治療としてのパロキセチンの使用を述べており、これらの全ての引例は、1日当たり10mg以上、一般的には1日当たり20-50mgのパロキセチンの用量を述べているのみである。唯一の例外は、SSRIのSSRI成分/エストロゲン性物質の組み合わせのための広い用量範囲を述べている米国特許第6,369,051号明細書であり、該SSRI用量は0.1-500mg/日;好ましくは1-200mg/日、さらに好ましくは20-50mg/日で与えられている。しかし、この使用はエストロゲンとの組み合わせである。従って、一般的に、SSRIの抗うつ剤治療投与が典型的に望ましく、あるいは該範囲が特定の用量に対するいかなる現実的な教示も効果的に与えないほど広いことが分かる。

20

【0007】

一般的に、典型的な抗うつ剤の治療用量のSSRI(パロキセチンを含む)では、患者が耐え難い有意な副作用があると認識されている。更年期ののぼせを有する女性は、抗うつ剤の抗うつ用量を摂取することを、副作用及び一般的に鬱病に処方される治療薬を摂取するのに気が進まないという理由でなかなか望まないであろう。さらに、多様な他の薬剤治療を有する患者、特に癌治療患者又は元癌患者は、一般的に処置しなければならない他の医療問題を有することを望まない。他の事情で副作用に耐えられる大部分の患者に対する単純な副作用は、多数の薬剤治療を他の条件から処理しなければならないものを圧倒し得る。従って、顔面紅潮及びのぼせの体温調節機能障害並びに熱調節の他の血管運動神経失調からの緩和を得て、上記治療薬に関連する副作用及び危険性を最小化させる必要性が存在する。

30

【0008】

パロキセチンは、医薬及び特許の文献において非常に特徴的な分子である。その製造のための化学的方法は、数例を挙げると、米国特許第4,861,893号;第6,172,233号;第6,326,496号;第6,433,179号;第6,541,637号;第6,686,473号;第6,716,985号;第6,881,845号;第6,900,327号;及び第6,956,121号明細書に詳述されている。種々の溶媒和物形態で存在することが知られており、多形態は、種々の水和物、無水物形態、イソプロパノレート、エタノレートなど、アモルファス並びに例えば米国特許第4,721,723号;第5,039,803号;第5,672,612号;第5,872,132号;第5,900,423号;第6,080,759号;第6,133,277号;第6,436,956号;第6,440,459号;及び第6,638,948号などに開示されているような多数の結晶質形態を含む。種々の医薬投与形態が、前述の特許文献並びに米国特許第5,955,475号;第6,113,944号;第6,645,523号;第6,660,298号;及び第6,699,882号などから知られている。一部のパロキセチン誘導体が、米国特許第6,063,927号に開示されている。米国特許第6,440,459号及び第2004/0143120号明細書は、パロキセチンマレアート及び該マレアートからのパロキセチン塩酸塩の製造を開示している。米国特許第2002/0193406号;第2002/0035130号;及び第2001/0023253号明細書は、特に該メシレート塩を開示しているが、多くの他のものも開示している。米国特許第2002/0090394号明細書は、パロキセチンの制御された放出組成物を開示している。パロキセチンは、抗うつ剤としてその使用(米国特許第4,007,196号明細書)から、神経及び精神障害(米国特許第5,470,846号明細書)、CNS障害(米国特許第5,985,322号

40

50

明細書)、ニコチン禁断症状の治療、月経前症候群、外傷後ストレス性障害、ヘロイン中毒などの治療までの広い治療範囲も示されている。前述の各特許文献は、(その全体において)参照としてここに組み込まれる。

【0009】

従って、本発明の目的は、体温調節機能障害を患っている患者に、1日当たり0.1mg/日から1日当たりのパロキセチンの抗うつ剤有効量未満の投与に好適なパロキセチンの投与形態を提供することである。

本発明の別の目的は、体温調節機能障害を患っている患者に、0.1mg/日から10mg/日未満の投与に好適なパロキセチンの投与形態を提供することである。

本発明のさらなる別の目的は、体温調節機能障害を患っている患者に、抗うつ剤有効量のパロキセチンから典型的に得られる副作用を実質的に回避する及び/又は実質的に減少させるパロキセチンによるその治療を提供することである。

本発明のさらなる目的は当業者に明らかであろう。

【0010】

(発明の開示)

前述の目的は、体温調節機能障害の治療を、パロキセチンを遊離塩基又はその医薬的に許容される塩として、無水物、水和物、又は溶媒和物の形態で、前述の任意の非結晶質又は結晶質多様形態を、約0.1mg/日からパロキセチンの抗うつ剤治療有効量未満の用量で用いて治療する方法を提供することによって達成される。

【0011】

(発明の詳細な説明)

本発明は、体温調節機能障害の治療を、パロキセチンを遊離塩基又はその医薬的に許容される塩として、無水物、水和物、又は溶媒和物の形態で、前述の任意の非結晶質又は結晶質多様形態を、約0.1mg/日からパロキセチンの抗うつ剤治療有効量未満の用量で用いて治療する方法である。本発明は、抗うつ剤としてのその使用に有効な量未満の用量におけるパロキセチンの投与形態でもある。

【0012】

本発明では、パロキセチンは、遊離塩基又はその任意の医薬的に許容される塩の形態でよい。医薬的に許容される塩は、限定はしないが、ハロゲン化水素酸塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩)、硫酸塩(例えば、硫酸塩、重硫酸塩)、リン酸塩(例えば、一、二、又は三塩基リン酸塩)、シュウ酸塩、メシラート、トシレート、パモエート、クエン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、並びに本願明細書の上記段落に示されている多種のものを含む。好ましくは、該パロキセチンは、遊離塩基、塩酸塩、又はメシラート塩又はそれらの混合物として存在する。最も好ましくは、該パロキセチンは、塩酸塩又はメシラート塩として存在する。本発明における使用のためのパロキセチンは、無水物、半水化物、一水和物、又はより高い水和物形態でもよい。本発明における使用のためのパロキセチンは、アモルファス又は結晶質のいずれでもよく、この選択は所望の処方及び溶解特性に依存して調合者によってなされる。結晶質形態はより高い安定性を有するが、アモルファス形態はより早い溶解プロフィールを有する。

【0013】

用量は、約0.1mg/日からパロキセチンの抗うつ剤有効量未満(遊離塩基の無水物に基づく);好ましくは約9.5mg/日以下である。好ましくは、該パロキセチンを少なくとも0.5mg/日、さらに好ましくは少なくとも1mg/日、さらに好ましくは少なくとも2mg/日、さらに好ましくは少なくとも4mg/日、好ましくは約9mg/日以下、さらに好ましくは約8.5mg/日以下、さらに好ましくは8mg/日以下で投与して、本発明を達成することができる。本発明に特に好適な他の非限定的な用量は、2mg/日、2.5mg/日、3mg/日、3.5mg/日、4mg/日、4.5mg/日、5mg/日、5.5mg/日、6mg/日、6.5mg/日、7mg/日、7.5mg/日、8mg/日、及び8.5mg/日を含む。

【0014】

本発明は、体温調節機能障害及び特に更年期(女性又は男性)、更年期前後、ホルモン除

10

20

30

40

50

去治療(限定はしないが、抗エストロゲン性治療及び抗アンドロゲン性治療を含む)、抗エストロゲン性又は抗アンドロゲン性であるか又は体温調節機能と相互作用をする他の化学的薬剤又は治療剤による治療、外科手術(例えば、限定はしないが、去勢、子宮除去、卵巣除去など)、及び正常な体温調節機能に相互作用する疾患病態に関連するか又はしない顔面紅潮、のぼせ、寝汗のような病態(限定はしない)の治療に適用可能である。最も好ましくは、本発明は、老化、治療に誘発された更年期、又は外科手術に誘発された更年期による、女性における更年期前後及び更年期後ののぼせ、顔面紅潮及び寝汗の治療を目的とする。本発明は、好ましくは症状が老化、化学的去勢、ホルモン除去治療、又は外科去勢による男性におけるのぼせ又は顔面紅潮又は寝汗の治療も目的とする。

【0015】

10

実施例

以下の非限定的な実施例は、本発明の種々の実施態様を例示するためだけに与えられており、それをいかなる様式にも限定しない。

【0016】

実施例1

更年期に関連するのぼせを有する女性に、パロキセチン(遊離塩基非溶媒和物、無水物に基づく)を以下のように投与した:

パロキセチンの形態	用量	パロキセチンの形態	用量
塩酸塩	1.0	メシラート	1.0
塩酸塩	2.0	メシラート	2.0
塩酸塩	3.0	メシラート	3.0
塩酸塩	4.0	メシラート	4.0
塩酸塩	5.0	メシラート	5.0
塩酸塩	6.0	メシラート	6.0
塩酸塩	7.0	メシラート	7.0
塩酸塩	8.0	メシラート	8.0
塩酸塩	9.0	メシラート	9.0
塩酸塩	9.5	メシラート	9.5

20

数日～数週間後、症状は改善した。

【0017】

実施例2

更年期に関連するのぼせを有する女性に、パロキセチン(遊離塩基非溶媒和物、無水物に基づく)を以下のように投与した:

パロキセチンHClの形態	用量	パロキセチンHClの形態	用量	パロキセチンHClの形態	用量
無水物	1.0	半水化物	1.0	一水和物	1.0
無水物	2.0	半水化物	2.0	一水和物	2.0
無水物	3.0	半水化物	3.0	一水和物	3.0
無水物	4.0	半水化物	4.0	一水和物	4.0
無水物	5.0	半水化物	5.0	一水和物	5.0
無水物	6.0	半水化物	6.0	一水和物	6.0
無水物	7.0	半水化物	7.0	一水和物	7.0
無水物	8.0	半水化物	8.0	一水和物	8.0
無水物	9.0	半水化物	9.0	一水和物	9.0
無水物	9.5	半水化物	9.5	一水和物	9.5

40

数日～数週間後、症状は改善した。

50

フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 リチャーズ パトリシア アリソン テューズ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10583 ニューヨーク エッジモント ロード 148

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 前田 佳与子

審判官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2002-506865(JP,A)

特表2002-513760(JP,A)

国際公開第00/78291(WO,A1)

STEARNS SV et al., JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2005年10月1日, Vol. 23 No. 28, pp. 6919-6930

Stearns V et al., Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial., JAMA, 2003年6月4日, Vol. 289 No. 21, pp. 2827-2834

Harada K., Paroxetine-induced excessive yawning, Psychiatry Clinical Neurosciences, 2006年5月8日, Vol. 60, p. 260

大橋正洋, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, 1997年12月15日, 第6巻第12号, 第1186~1191頁

谷口央 外1名, リハビリテーション医学, 2004年1月18日, VOL. 41 NO. 1, 第48~51頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/327

A61K 31/33 - 31/80

A61K 33/00 - 33/44

A61K 38/00 - 38/58

A61K 41/00 - 45/08

A61K 48/00

A61P 1/00 - 43/00, 171

CA/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)