

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7399502号
(P7399502)

(45)発行日 令和5年12月18日(2023.12.18)

(24)登録日 令和5年12月8日(2023.12.8)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
請求項の数 16 (全23頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2021-529734(P2021-529734)	(73)特許権者	522011366
(86)(22)出願日	令和1年11月25日(2019.11.25)		ファルマリダー、ソシエダッド、アノニマ
(65)公表番号	特表2022-508236(P2022-508236 A)		FARMALIDER, S.A.
(43)公表日	令和4年1月19日(2022.1.19)		スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ラ、グランハ、1
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/082425	(74)代理人	100120031
(87)国際公開番号	WO2020/109230		弁理士 宮嶋 学
(87)国際公開日	令和2年6月4日(2020.6.4)	(74)代理人	100120617
審査請求日	令和4年11月25日(2022.11.25)		弁理士 浅野 真理
(31)優先権主張番号	18382851.6	(74)代理人	100126099
(32)優先日	平成30年11月26日(2018.11.26)		弁理士 反町 洋
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ホルディ、モンフォルト、ファウレ
			スペイン国マドリッド、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 びらん性変形性手関節症の治療のためのモンテルカスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象のびらん性変形性手関節症の治療のための、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 2】

ヒト対象のびらん性変形性手関節症の治療のための、モンテルカストの薬学上許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 3】

前記モンテルカストの薬学上許容可能な塩がアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記モンテルカストの薬学上許容可能な塩がモンテルカストナトリウムである、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

経口投与用である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して 1 ~ 2 0 0 m g / 日に含まれる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表

して5～15mg/日に含まれる、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して7～25mg/日に含まれる、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項9】

モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して10～30mg/日に含まれる、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項10】

モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して15～45mg/日に含まれる、請求項6に記載の医薬組成物。

10

【請求項11】

局所投与用である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤からなる群から選択される経口投与のための固体医薬組成物の形態である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

散剤または顆粒剤が一用量サシェ剤の形態であり、かつ各錠剤、カプセル剤または散剤または顆粒剤一用量サシェ剤がモンテルカスト当量として表して1～200mgの範囲に含まれる用量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、請求項12に記載の医薬組成物。

20

【請求項14】

クリーム、ゲル、軟膏およびペーストからなる群から選択される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項15】

組成物の中のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の量が組成物の総重量に対してモンテルカストの当量として表して0.5～50w/w%の範囲である、請求項11または14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤またはビヒクルをさらに含んでなる、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、びらん性変形性手関節症の薬理学的管理に関する。

【背景技術】

【0002】

変形性関節症は、硝子軟骨、軟骨下骨、滑膜、靭帯および関節包を含む関節全体に影響を及ぼす変形性関節疾患であり、関節軟骨の分解、軟骨下骨の変化および関節縁における骨棘形成を特徴とし、一般に疼痛を伴う。変形性関節症に一般に関連する関節は、膝、腰および手を含む。

40

【0003】

Ramoneda et al., Joint and bone assessment in hand osteoarthritis, Clin. Rheumatol., 2014, 33 (1), 11-19により開示されているように、膝および腰に比べてびらん性変形性手関節症は、遺伝的因子、病因および疾患経過が関連する限り、この疾患の別の、実質的に異なるサブセットであると思われる。

【0004】

また、文献Stern et al., Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta, Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11 (6), 394-402により変形性手関節症、特に、びらん性変形性手関節症に特異的な遺伝因子が存在することが確認され、すなわち、それはびらん性

50

変形性手関節症とインターロイキン - 1 b (I L - 1 b) 5 8 1 0 -塩基多型を含むゲノム領域との関連を開示している。同様に、文献Ramoneda et al., Immunogenic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy, Scand. J. Rheumatol, 2011, 40, 139-144もまた、びらん性変形性手関節症のいくつかの遺伝的素因を報告している。

【 0 0 0 5 】

変形性手関節症の具体的特徴は、それが同時に複数の手関節を侵すということであり、このことがそれを異質で複雑な障害としている。しかしながら、変形性手関節症は、膝および腰などの体重負荷関節の変形性関節症よりも従来から注目度が低い。

【 0 0 0 6 】

変形性手関節症の臨床的特徴は、骨の肥大および手関節の変形を含み、時には軟組織の腫脹を伴う(Zhang et al., EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT, Ann. Rheum. Dis., 2009, 68: 8-17)。変形性手関節症の症状は、関節の疼痛、こわばり、変形および機能障害(握力、手の可動性および効きの低下を含む)を含み、罹患患者の生活の質の低下を招く。

【 0 0 0 7 】

びらん性変形性手関節症は、特に重篤な形態の手の変形性関節症であり、その主な特徴は、軟骨下骨板の中心のびらんおよび崩壊である。びらん性変形性手関節症は、第1手根中手(CMC)関節ならびに指節間関節を侵し得る。びらん性変形性手関節症は、突発、非びらん性変形性手関節症よりも顕著な疼痛および機能障害、より速い進行、炎症および不良な転帰を特徴とする。

【 0 0 0 8 】

変形性手関節症は、Gabay et al., Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis, Arthritis Rheum., 2011, 63 (11), 3383-3391に報告されているように、非常に多く、有病率は成人の20~30%であり、年齢に関連して増え、60歳以降の有病率は50%に達する。変形性手関節症のリスク因子の中でも年齢はおそらく最も重要であり、有病率は年齢とともに増える。さらに、変形性手関節症はまた性別にも関連し、男性よりも女性で有病率が高くなるに高く、有病率にホルモンが影響することが示唆される。他の一般的なリスク因子は肥満、職業的因子および遺伝的因子である。

【 0 0 0 9 】

びらん性変形性手関節症に関しては、Haugen et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study, Ann. Rheum. Dis. 2011, 70 (9), 1581-1586に報告されているように、男性(3.3%)よりも女性(9.9%)で有病率が高い。手の疼痛または症候性変形性手関節症を有する集団において、びらん性変形性手関節症の有病率は、それぞれ7%前後および10%前後である。しかしながら、二次症例からの症候性変形性手関節症を有する集団では、有病率は25%に上昇する。

【 0 0 1 0 】

変形性手関節症、特に、びらん性変形性手関節症の薬理的処置は、変形性腰または膝関節症のものとは異なる特異な挑戦を必要とする。よって、疼痛管理が主要な目的であるだけでなく、手の機能を改善することも、罹患患者の生活の質にそれが多大な影響を及ぼすために不可欠である。

【 0 0 1 1 】

従って、変形性手関節症の管理に関するEULAR奨励の2018年更新版(Kloppenb urg et al., Ann. Rheum. Dis, 2018)では、変形性手関節症管理の主要な目標は、活動、参加、および生活の質を最大にするために、疼痛およびこわばりなどの症状を制御すること、ならびに手の機能を最適化することであると述べられている。抗リウマチ薬の有効性は証明できなかったことから、変形性手関節症患者は、従来の抗リウマチ薬または生物

10

20

30

40

50

学的疾患修飾抗リウマチ薬で処置するべきではない。

【0012】

例えば、Altman R.D., *Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand*, *Drugs Aging*, 2010, 27 (9), 729-745に開示されているように、変形性手関節症の管理に関する技術分野で様々な治療選択肢が開示されている。現行の治療選択肢には、パラセタモール、経口非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）（例えば、ナプロキセン、デクセトプロフェン、イブプロフェン、またはジクロフェナク）、経口オピオイド（例えば、トラマドール）および経口コルチコステロイドといった鎮痛薬のみが含まれる。しかしながら、これらの薬物は、一般に年齢とともに増える重大な有害作用を含む可能性があるため、変形性手関節症患者には推奨できない。

10

【0013】

安全性の点では例えば、NSAIDジクロフェナクナトリウムまたはカプサイシンによる局所処置が好ましいが、有効性は総てが満足できるというわけではない。

【0014】

変形性手関節症患者の疼痛軽減および機能改善に関して報告されている他の薬物はコンドロイチン硫酸およびグルコサミンであるが、それらの有効性を裏付けるために得られるエビデンスは限られている。

【0015】

他の治療選択肢には関節内コルチコステロイドまたはヒアルロン酸が含まれるが、それらは中程度の治療有効性を示すにすぎず、変形性膝および腰関節症療法に対してこれらの介入が行われる場合の有効性結果に匹敵するものではない。

20

【0016】

まとめると、現行の薬理療法は症状の軽減に焦点を当てるものにすぎず、これまでに利用可能な選択肢は疼痛制御にほとんど有効性を示さず、多くの場合、特に経口NSAIDに由来する望まない副作用を伴う。

【0017】

他方、変形性手関節症に対する外科的介入は変形性膝または腰関節症に対する外科的介入よりもはるかに効果が低いので、手術も良い選択肢とはいえない。

【0018】

よって、現在、変形性手関節症、特に、びらん性変形性手関節症に対して、疾患の進行を止めるためにもその症状の有効な軽減のためにも有効な薬理療法はない。

30

【0019】

文献Fanning et al., *Montelukast sodium as a treatment for experimental osteoarthritis in mice*, *Osteoarthr. Cartil.*, 2009, 17 (Suppl. 1), S282には、マウスの右膝に内側半月板不安定化(*destabilization of the medial meniscus*) (DMM)を用いて変形性関節症を誘発したマウスの変形性膝関節症の実験的モデルにおけるモンテルカストの使用が開示されている。DMMモデルと半月板損傷からの変形性関節症のリスクがあるヒトとの類似性のために、モンテルカストによる処置は、患者の初期変形性関節症の進行を半月板修復時点の付近に遅延させ得ることが示唆される。しかしながら、予想されるように、びらん性変形性手関節症の発症に関与する特定の遺伝的因子のために、ヒト手のびらん性変形性関節症の複雑さを処置するためのモンテルカストの使用については何ら開示も示唆もされていない。

40

【0020】

びらん性変形性手関節症の高い有病率、罹患患者の生活の質に及ぼすその多大な影響および利用可能な治療選択肢の不奏効を考慮すれば、この障害の新しい安全かつ有効な薬学的治療の必要がある。

【発明の詳細な説明】

【0021】

本発明の目的は、ヒト対象のびらん性変形性手関節症の治療において使用するためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩である。

50

【 0 0 2 2 】

本発明の別の側面は、患者においてびらん性変形性手関節症を治療する方法であって、それを必要とする患者に有効量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程を含んでなる方法である。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の側面は、ヒト対象におけるびらん性変形性手関節症の治療のための薬剤の製造のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の使用である。

【 0 0 2 4 】

本発明の著者らは、意外にも、喘息の治療のために、および季節性アレルギーの症状を軽減するために使用されるロイコトリエン受容体拮抗剤であるモンテルカストが変形性手関節症の治療、特に、びらん性変形性手関節症の治療に有効であることを見出した。

10

【 0 0 2 5 】

本明細書ならびに特許請求の範囲において、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、または「その(the)」という用語は、1つのメンバー（単数）を備えた側面を含むだけでなく、2つ以上のメンバー（複数）を備えた側面も含む。

【 0 0 2 6 】

量に関する用語「約」または「およそ」は、本明細書で使用する場合、適格量のある特定の偏差、すなわち $\pm 5\%$ を含むことを意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書に開示される数値範囲は、その範囲内のいずれの数値も、下限も上限も含むことを意味する。

20

【 0 0 2 8 】

びらん性変形性手関節症

本発明は、びらん性変形性手関節症の治療に関する。本発明の文脈の範囲内で、「治療」は、ヒト対象の治療を意味する。

【 0 0 2 9 】

変形性手関節症に罹患している患者は、専門医または一般医のいずれかの医師に周知の、一般には臨床所見とX線像所見を組み合わせた標準法に従って診断される。

【 0 0 3 0 】

変形性手関節症は、主として、遠位指節間（DIP）関節（ヘバーデン結節）、近位指節間（PIP）関節（ブシャール結節）および母指手根中手関節の疼痛および腫脹として発現し、例えば、Arden et al., Atlas of Osteoarthritis, 2014, Springer Healthcare, ISBN 978-1-910315-15-6に開示されているように、多くの場合、変形を伴うまたは伴わない骨の肥大が見られる。

30

【 0 0 3 1 】

例えば、Altman et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of osteoarthritis of the hand, Arthritis Rheum., 1990, 33, 1601-1610に開示されているようなACR (the American College of Rheumatology) の判定基準に広く従う。これらの判定基準によれば、変形性手関節症は、手の疼痛、ズキズキする痛みまたはこわばり、および以下のうち3つまたは4つ：i) 10の選択関節のうち2つ以上の硬組織の肥大、ii) 2つ以上の遠位指節間（DIP）関節の硬組織の肥大、iii) 3つより少ない中手指節（MCP）関節の腫脹およびiv) 10の選択関節のうち少なくとも1つの変形が存在する場合に診断され、ここで、10の選択関節は、両手の第2・第3遠位指節間（DIP）、第2・第3近位指節間（PIP）および第1手根中手（CMP）関節である。

40

【 0 0 3 2 】

あるいは、Zhang et al., EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT, Ann. Rheum. Dis., 2009, 7, 17に開示されているように、EULAR (European League Against Rheumatism) の判定基準によれば、(i) 使用時の疼痛、(

50

i i) 間欠的症狀；および (i i i) 朝または不活動時だけの、いずれの場合にも 1 または数関節に影響のある軽度のこわばりを有する 40 歳を超える成年で、変形性手関節症の確定臨床診断を行うことができる。

【 0 0 3 3 】

X 線評価については、両手の単純 X 線像、すなわち、前後 X 線像が変形性手関節症の診断に好適である。見られる特徴としては、当技術分野で周知のように、関節間隙の狭まり、軟骨下骨の硬化および軟骨下嚢腫が含まれる。

【 0 0 3 4 】

びらん性変形性手関節症は、単純 X 線像において指節間関節の軟骨下骨のびらんの存在を特徴とする変形性手関節症のサブセットである。一般に、びらん性変形性手関節症は、突然の発症、より速い進行およびより侵襲的な疾患経過を示し、著明な疼痛および炎症および手の機能の低下を伴う。滑膜炎および腱鞘炎もまたびらん性変形性手関節症に多い。

10

【 0 0 3 5 】

実施例 4 および 5 に開示されているように、意外にも、モンテルカストは、びらん性変形性手関節症に罹患している患者において、臨床症状の改善、疼痛の軽減、手の機能の改善および X 線像の特徴の改善のために著しく有効であった。

【 0 0 3 6 】

さらに、それらの試験に含まれたびらん性変形性手関節症を有する患者は、鎮痛薬および/または抗炎症薬による従来の療法で従前に処置されており、そのような療法に対する不応答者であった。

20

【 0 0 3 7 】

本発明の実施形態は、鎮痛薬および/または抗炎症薬による処置に対して不応答者であるびらん性変形性手関節症に罹患している患者の処置に関する。

【 0 0 3 8 】

一般医に周知のように、療法に不応答者である患者は、その療法でそれらの症状に改善が全く示さないかまたは改善が不十分である者である。

【 0 0 3 9 】

本発明の文脈の範囲内で、変形性手関節症、特に、びらん性変形性手関節症に関して用語「治療」は、疾患に関連する 1 以上の症状または徴候、例えば、軟骨の変性、関節間隙の狭まり、軟骨下骨のびらん、軟骨下硬化、骨棘の形成、骨の肥大（例えば、遠位指節間関節を含むヘバーデン結節および/または近位指節間関節を含むブシャール結節などの結節を形成する）、滑膜炎、腱鞘炎、疼痛、圧痛、こわばり、炎症、腫脹、握力および手の機能の低下の除去、緩和、改善または安定化（すなわち、増悪しない）に関する。

30

【 0 0 4 0 】

X 線検査によって評価される症状もあり、中等度～重度の疼痛および手の機能などの臨床評価によって評価されるものもある。

【 0 0 4 1 】

治療方法は、対象に治療上有効な量のモンテルカスト、その薬理的塩を投与することを含んでなる。

【 0 0 4 2 】

治療期間は、いくつかの要因、主として病態の重症度およびその進行によって異なる。それが加齢に関連する変性疾患である場合には、慢性投与が必要とされることもある。

40

【 0 0 4 3 】

モンテルカスト

モンテルカストは、化合物 2 - [1 - [[(1 R) - 1 - [3 - [(E) - 2 - (7 - クロロキノリン - 2 - イル) エテニル] フェニル] - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] プロピル] スルファニルメチル] シクロプロピル] 酢酸 (C A S 番号 : 1 5 8 9 6 6 - 9 2 - 8) に割り当てられた国際一般名 (I N N) である。

【 0 0 4 4 】

薬理的に、モンテルカストは、喘息およびアレルギーの治療のための療法で使用され

50

る選択的システイニルロイコトリエンタイプ1 (Cys-LT₁) 受容体拮抗剤である。モンテルカストは、例えば、商標シングレア (登録商標) として販売されている喘息および季節性アレルギーの治療のための医薬でナトリウム塩 (モンテルカストナトリウム) として市販されている。

【0045】

モンテルカストの調製は、例えば、文献Labelle et al., Discovery of MK-0476, a potent and orally active leukotriene D₄ receptor antagonist devoid of peroxisomal enzyme induction, Bioorg. Med. Chem. Lett, 1995, 5(3), 283-288に開示されている。モンテルカストは商業的供給者からも広く入手可能である。

【0046】

化学的に、モンテルカスト分子はカルボン酸基を含む。本発明の範囲において、モンテルカストは遊離酸としてまたはその薬学上許容可能な塩の形態で使用され得る。

【0047】

「薬学上許容可能な」とは、前記塩が非毒性であり、生物学的に望ましくないものではないことから医薬組成物の調製に好適であることを意味する。

【0048】

酸性化合物としてのモンテルカストは、有機塩基または無機塩基と塩基付加塩を形成し得る。好適な塩を形成する無機塩基としては、とりわけ、水酸化アルカリ金属およびアルカリ土類金属、例えば、水酸化リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムが挙げられ、それぞれモンテルカストリチウム、モンテルカストナトリウム、モンテルカストカリウム、モンテルカストカルシウムまたはモンテルカストマグネシウム塩を形成する。モンテルカストはまた、アミン、例えば、アンモニア (モンテルカストアンモニウムを形成する)、または他の有機アミンとも塩を形成し得る。

【0049】

モンテルカストのいずれの薬学上許容可能な塩も本発明の範囲内に入る。

【0050】

好ましい実施形態において、モンテルカストは、薬学上許容可能な塩として使用される。

【0051】

本発明の1つの実施形態において、モンテルカスト薬学上許容可能な塩は、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩から選択され、好ましくは、モンテルカストリチウム、モンテルカストナトリウム、モンテルカストカリウム、モンテルカストカルシウムまたはモンテルカストマグネシウムから選択され、より好ましくは、モンテルカストナトリウムである。

【0052】

好ましい実施形態において、モンテルカストは、モンテルカストナトリウムとして使用される。

【0053】

本発明の使用によれば、モンテルカストは、経口的または局所的のいずれかで投与することができる。

【0054】

本発明の1つの実施形態において、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は経口投与される。

【0055】

投与が経口である場合、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、一般にモンテルカスト当量として表して1~200mg/日の範囲に含まれる用量で投与される。

【0056】

実施例4に開示されている臨床試験において、一日用量10mgの経口モンテルカストがびらん性変形性手関節症に罹患している患者において著明に有効であり、疼痛の軽減ならびに臨床症状およびX線像的症状の改善を示した。

【0057】

10

20

30

40

50

さらに、実施例 5 に開示されている試験において、従前の試験から選択された、毎日 10 mg のモンテルカストによる処置に対して不応者であった 9 人の患者に 20 mg のモンテルカストを毎日与えた。意外にも、処置のわずか数日後にこの療法は疼痛軽減および手の機能の改善に関して著明に有効であったことが判明した。

【 0 0 5 8 】

モンテルカストは、安全で十分に忍容性のある薬物であることが知られ、高用量、例えば、200 mg / 日であっても有害作用を生じない(Stroms et al., Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged 6 years, Clin. Exp. Allergy, 2001, 31, 77-87)。

【 0 0 5 9 】

よって、本発明による治療は、投与するモンテルカストの用量および治療期間を各患者の特定の病態および疾患の重症度に対して適合することを可能とする。

【 0 0 6 0 】

モンテルカストの好ましい経口用量は、2 ~ 80 mg / 日の範囲に含まれる。モンテルカストのより好ましい経口用量は、5 ~ 70 mg / 日の範囲に含まれる。モンテルカストのさらにより好ましい経口用量は、10 ~ 50 mg / 日の範囲に含まれる。

【 0 0 6 1 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、5 ~ 15 mg / 日、好ましくは7 ~ 13 mg / 日、より好ましくは9 ~ 11 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約10 mg / 日である。

【 0 0 6 2 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、7 ~ 25 mg / 日、好ましくは10 ~ 20 mg / 日、より好ましくは14 ~ 16 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約15 mg / 日である。

【 0 0 6 3 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、10 ~ 30 mg / 日、好ましくは15 ~ 25 mg / 日、より好ましくは19 ~ 21 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約20 mg / 日である。

【 0 0 6 4 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、12 ~ 37 mg / 日、好ましくは20 ~ 30 mg / 日、より好ましくは24 ~ 36 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約25 mg / 日である。

【 0 0 6 5 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、15 ~ 45 mg / 日、好ましくは25 ~ 35 mg / 日、より好ましくは29 ~ 31 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約30 mg / 日である。

【 0 0 6 6 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、20 ~ 60 mg / 日、好ましくは35 ~ 45 mg / 日、より好ましくは39 ~ 41 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約40 mg / 日である。

【 0 0 6 7 】

1つの実施形態において、モンテルカストの用量は、25 ~ 75 mg / 日、好ましくは45 ~ 55 mg / 日、より好ましくは49 ~ 51 mg / 日の範囲に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約50 mg / 日である。

【 0 0 6 8 】

モンテルカストの好適な経口一日用量は、例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50 mg である。その他のより高用量も200 mg / 日まで好適である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 9 】

本発明の1つの側面によれば、モンテルカストに基づく治療は個別化療法と考えられ、処方された初期のモンテルカスト用量に対する患者の応答に応じて、また、専門家の判定基準に従って処方される。

【 0 0 7 0 】

上記の用量はモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩のいずれかであるが、常にモンテルカスト当量として表される。

【 0 0 7 1 】

よって、本明細書ならびに特許請求の範囲において、モンテルカストの用量は、遊離酸として投与されるか塩として投与されるかに関わらず、モンテルカスト遊離酸当量として表される。

10

【 0 0 7 2 】

モンテルカストが塩として投与される場合、その用量は、必要とされるモンテルカスト遊離酸当量を提供するように調整される。

【 0 0 7 3 】

このような一日用量は、1日1回(q . d .)投与計画に従って1回で投与されてもよいし、または1日数回の投与、例えば、1日2回(b . i . d .)、1日3回(t . i . d .)または1日4回(q . i . d .)に分割してもよい。

【 0 0 7 4 】

モンテルカストの一日用量は、2回以上に分割して投与される(すなわち、b . i . d . 、 t . i . d . 、またはq . i . d .)。好ましくは、総一日用量は、等分量に分割される。例えば、b . i . d . 投与計画に従って12mgの一日用量は、約6mgの2回の等用量で投与されるか、またはt . i . d . に従って約4mgの3回の等用量で投与される。

20

【 0 0 7 5 】

好ましくは、モンテルカストは、1日1回投与計画または1日2回投与計画に従って投与され、より好ましくは、モンテルカストは、1日1回投与計画に従って投与される。

【 0 0 7 6 】

本発明の別の実施形態において、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、局所投与される。

30

【 0 0 7 7 】

局所投与には、手の罹患部分、特に、罹患関節付近の皮膚への、有効量のモンテルカストの、好適な局所用医薬処方物の形態での塗布が含まれる。

【 0 0 7 8 】

局所投与は、本明細書で使用する場合、経皮投与(“transdermal”, “transcutaneous” or “percutaneous” administration)に等しく、モンテルカストを皮膚下の罹患組織へ送達するための皮膚を経た投与を意味する。

【 0 0 7 9 】

局所投与される場合のモンテルカストの用量は、罹患患者の疾患の程度および重症度によって異なる。

40

【 0 0 8 0 】

局所投与はモンテルカストの全身吸収から生じる潜在的有害作用という点からいっそう安全である。従って、局所投与の場合の用量は、経口投与よりも制約がいっそう少ないものであり得る。

【 0 0 8 1 】

局所投与において、用量は、罹患した手当たり1日1~200mgの範囲に含まれ得る。好ましくは、用量範囲は、罹患した手当たり1日2~80mg、より好ましくは5~70mg、いっそうより好ましくは10~50mgである。

【 0 0 8 2 】

これらの用量は、1日1回の投与で投与してもよいし、1日数回の投与に分割してもよ

50

い。

【0083】

本発明の使用によるモンテルカストを用いる治療期間は、疾患の進行によって約1週間から数年まで様々であり得る。モンテルカストは、実質的に有害作用のない安全な薬物であり、従って、必要であれば長期処置が適している。当業者ならば疾患の重症度および患者の進行に応じて各場合で療法の期間を適合させるのに困難はない。

【0084】

医薬組成物

本発明の使用によるモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は一般に、有効成分、すなわちモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩と少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤および/またはビヒクルを含んでなる医薬組成物の形態で投与される。

10

【0085】

よって、本発明の別の側面は、ヒト対象のびらん性変形性手関節症の治療において使用するための、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる医薬組成物に関する。

【0086】

本発明の別の側面は、患者においてびらん性変形性手関節症を治療する方法であって、それを必要とする患者にモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩と少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤および/またはビヒクルを含んでなる有効量の医薬組成物を投与する工程を含んでなる方法である。

20

【0087】

本発明の別の側面は、ヒト対象においてびらん性変形性手関節症の治療のための薬剤の調製のための、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩と少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤および/またはビヒクルを含んでなる医薬組成物の使用である。

【0088】

本発明による使用のための医薬組成物は、製薬技術の手引き書、例えば、書籍J.P. Remington and A. R. Genaro, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-30647-2]または書籍M.E. Aulton and K.M.G. Taylor, Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines, 第4版, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4]、または書籍A.K. Dash, S. Singh and J. Tolman, Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice, Academic Press, Elsevier, 2014 [ISBN: 978-0-12-386890-9]に開示されているものなどの、医薬処方物の熟練者に周知の方法を用いて調製することができる従来の任意の処方物である。

30

【0089】

本発明の医薬組成物において使用するのに好適な賦形剤もまた製薬技術の熟練者に周知であり、例えば、書籍R.C. Rowe, P.J. Sheskey and P.J. Weller, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版, Pharmaceutical Press, 2009に記載されている。

【0090】

本発明による使用に好適な医薬組成物は、経口的または局所的のいずれかで投与されるのに適当なあらゆるものである。

40

【0091】

本発明の1つの実施形態において、医薬組成物は、経口投与に好適な組成物である。経口投与に好適ないずれの剤形も本発明による使用の範囲内に含まれ、好ましくは、固体組成物、または液体、例えば、溶液、懸濁液またはシロップ形態である。

【0092】

固体投与形には一般に、錠剤、カプセル剤、顆粒剤および散剤が含まれる。

【0093】

本発明による使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含有する錠剤は、当技術分野で周知の標準技術を用いて処方することができる。このような錠剤は、

50

医薬処方物の熟練者に周知の好適な賦形剤および手順を選択することにより従来の圧縮錠剤、口内錠、舌下錠、チュアブル錠、発泡錠、腸溶コーティング錠、フィルムコーティング錠、徐放性錠剤または経口崩壊錠剤として処方することができる。

【0094】

あるいは、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩はカプセル剤の形態で処方され得る。カプセル剤では、当技術分野で周知のように、有効成分は、一般に少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤とともに、硬質または軟質いずれかの可溶性剤皮内に封入される。カプセル剤皮の主要な成分はゼラチンであるが、その他の成分としては、水、着色剤、可塑剤（例えば、グリセリンまたはソルビトール）、および乳白剤が含まれる。あるいは、ヒプロメロースもカプセル剤皮材料として使用可能である。

10

【0095】

本発明によるモンテルカスト処方物はまた、経口投与用の散剤または顆粒剤の形態であってもよい。それらは口腔に直接投与してもよいし、または服用前に水もしくは他の液体にあらかじめ溶解もしくは分散させることもできる。それらはまた発泡散剤または顆粒剤であってもよい。

【0096】

散剤は、乾燥した、微粉碎薬物と1種類以上の賦形剤との緊密混合物である。一般に、散剤は、例えば、当技術分野で周知の摩砕、攪拌、篩いまたは転倒手順による、均質な混合物を得るための混合手順を受ける。

【0097】

顆粒剤は、より大きな粒子を形成するために凝集された粉末粒子からなり、それらは一般に乾式造粒法または湿式造粒法により調製され、これらもまた当技術分野で周知である。

20

【0098】

さらに、顆粒剤は、コーティング顆粒剤、胃耐性顆粒剤または放出修飾顆粒剤であり得る。

【0099】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤などの固体形態の経口医薬組成物を調製するために使用可能な薬学上許容可能な賦形剤は当業者に周知であり、例えば、希釈剤、例えば、とりわけ、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、フルクトース、ゼラチン、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、微晶質または粉末セルロース、ポリメタクリレート、アルファー化デンプン、デンプン、炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトールまたはスクロース、およびそれらの混合物；滑沢剤、例えば、とりわけ、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化ヒマシ油、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、またはタルク、およびそれらの混合物；崩壊剤、例えば、とりわけ、アルギン酸、クロスボドン、ナトリウムクロスカルメロース、グリコール酸ナトリウムデンプン、デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、およびそれらの混合物；結合剤、例えば、とりわけ、アラビアガム、酢酸フタル酸セルロース、デキストレート、デキストリン、エチルセルロース、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースメチルセルロース、マルトデキストリン、微晶質セルロース、スクロース、ポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプンまたはステアリン酸、およびそれらの混合物；流動促進剤、例えば、とりわけ、三塩基性リン酸カルシウム、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、またはタルク、およびそれらの混合物；甘味剤、例えば、とりわけ、ソルビトール、マルチトール、マンニトール、デキストロース、イソマルト、マルトース、キシリトール、サッカリン、スクロース、スクラロース、アス

30

40

50

パルテーム、アセスルファミカリウム、またはトレハロース、およびそれらの混合物；香味剤、例えば、とりわけ、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール、酒石酸、ペパーミント、人工または天然果実芳香、およびそれらの混合物；着色剤、例えば、とりわけ、クルクミン、ラクトフラビン、酸化鉄（赤、黄または黒）、カラメル、リン酸ラクトフラビン、コチニールレッド、二酸化チタン、またはカロテン、およびそれらの混合物；またはそれらの混合物が挙げられる。

【0100】

1つの実施形態において、本発明による使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤からなる群から選択される経口投与用の医薬組成物の形態である。好ましい1つの実施形態においては、錠剤の形態である。別の好ましい実施形態においては、カプセル剤の形態であり、好ましくは、硬カプセル剤の形態である。別の好ましい実施形態においては、顆粒剤の形態である。別の好ましい実施形態においては、散剤の形態である。

10

【0101】

本発明の1つの実施形態において、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は粉末または顆粒組成物として使用され、単位用量の有効成分を含有する一用量サシェ剤の形態で提供される。これらのサシェは、ペーパーまたはアルミニウムまたはプラスチックラミネートから製造することができる。

【0102】

錠剤、または粉末もしくは顆粒の形態の組成物のカプセル剤もしくは一用量サシェ剤のいずれかに含まれる単位用量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、それが1日1回投与計画に意図される場合は、好適な1日用量であり得、またはそれが1日2回投与計画に意図される場合は、1日用量の半分であり得、またはそれが1日3回投与計画に意図される場合は、1日用量の3分の1であり得、それが1日4回投与計画に意図される場合は、1日用量の4分の1であり得る。

20

【0103】

1つの実施形態において、各錠剤、カプセル剤または散剤または顆粒剤一用量サシェ剤は、モンテルカスト当量として表して1~200mgの範囲に含まれる、好ましくは2~80mgの範囲に含まれる、より好ましくは5~70mgの範囲に含まれる、より好ましくは、10~50mgの範囲に含まれる用量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる。好ましい単位用量は、モンテルカストが塩として使用される場合にはモンテルカスト当量として表して例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および30mgから選択され得る。好ましい用量は、各錠剤、カプセル剤または一用量サシェ剤中、モンテルカスト当量として表して約5、約10、約15、約20mgおよび約30mgのモンテルカストまたはその許容可能な塩である。モンテルカストが塩として使用される場合、これらの用量は、モンテルカスト当量として表される。

30

【0104】

本発明による使用のために好適なモンテルカストまたはその薬学的塩の液体経口投与形としては、例えば、溶液、懸濁液またはシロップが挙げられる。

40

【0105】

経口溶液は、一般に水であり、場合により付加的補助溶媒(co-solvents)を含むビヒクル中に溶解された有効物質を含有する。シロップは、高濃度のスクロースまたはその他の糖類を含有する経口水溶液である。無糖シロップは、スクロースを例えば、水素化グルコース、マンニトール、ソルビトールまたはキシリトールに置き換えることにより得られる。経口懸濁液では、有効物質が液体媒体中に分散される。経口溶液および/または懸濁液の処方物としては、とりわけ、可溶化剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化薬、保存剤、香味剤、着色剤、および甘味剤などの1種類以上の付加的賦形剤が挙げられる。

【0106】

経口溶液および懸濁液中のより一般的なビヒクルは水であり、他の好適な補助溶媒とし

50

ては、とりわけ、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 300 または 400 およびグリセリン、およびそれらの混合物が含まれる。当技術分野で周知のように、経口溶液および/または懸濁液において使用するための他の好適な賦形剤としては、緩衝剤、例えば、とりわけ、ジエタノールアミン、リン酸水素ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、およびそれらの混合物；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体およびソルビタンエステルなどの界面活性剤；保存剤、例えば、とりわけ、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、ブロナール、パラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、臭化ドミフェンまたはチメロサル、およびそれらの混合物；亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピルなどの抗酸化薬、およびそれらの混合物；粘度改質剤、例えば、とりわけ、アラビアガム、アルギン酸、ペントナイト、カルボマー、カラギーナン、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、トラガカントガム、またはキサンタンガム、およびそれらの混合物；沈殿防止剤、例えば、とりわけ、キサンタンガム、グアーガム、アルギン酸、ペントナイト、カルボマー、ナトリウムまたはカルシウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ヒドロキシプロピル、微晶質または粉末セルロース、無水コロイドシリカ、デキストリン、ゼラチン、カオリン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、マルチール、ポビドン、ソルビタンエステル、またはトラガカントガム、およびそれらの混合物；香味剤、例えば、とりわけ、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール、酒石酸、ペパーミント、人工または天然果実芳香、およびそれらの混合物；甘味剤、とりわけ、ソルビトール、マルチール、マンニトール、デキストロース、イソマルト、マルトース、キシリトール、サッカリン、スクロース、スクラロース、アスパルテム、アセスルファムカリウムまたはトレハロース、およびそれらの混合物；着色剤、とりわけ、クルクミン、ラクトフラビン、カラメル、リン酸ラクトフラビン、コチニールレッド、またはカロテン、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0107】

1つの実施形態において、本発明による使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、溶液および懸濁液から選択される経口投与用の液体医薬組成物の形態である。

【0108】

一般に、経口使用のためのこのような液体投与形は、多用量または単用量調製物として供給され得る。多用量容器からの各用量は、処方容量を測定するために好適なデバイスの手段によって投与される。測定デバイスは、例えば、スプーン、キャップ、経口シリンジ、またはドロPPERなどであり得る。

【0109】

各測定用量は一般に、モンテルカスト当量として表して1~200mgの範囲に含まれる、好ましくは2~80mgの範囲に含まれる、より好ましくは5~70mgの範囲に含まれる、いっそうより好ましくは10~50mgの範囲に含まれる量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる。好ましい単位用量は、モンテルカストが塩として使用される場合にはモンテルカスト当量として表して、例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29および30mgから選択され得る。好ましい用量は、液体組成物の各測定用量中、モンテルカスト当量として表して約5、約10、約15、約20mgおよび約30mgのモンテルカストまたはその許容可能な塩である。

【0110】

本発明の別の実施形態において、医薬組成物は、局所投与に相当である。局所投与用に

10

20

30

40

50

好適ないずれの剤形も本発明の使用の範囲内に、一般に液体形態または半固体形態で含まれる。局所投与用に好適な液体組成物は、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を、例えば、水、アルコール、グリコール、またはそれらの混合物などの好適な担体中に溶解または分散させることにより調製することができ、例えば、ローション、リニメント、またはチンキであり；またはこの液体組成物は、罹患領域に施される包帯または帯具の形態で、支持体に含まれるために使用することができ；あるいはまた、液体組成物を、ポンププレーまたはエアロゾルを用いて罹患領域に噴霧することもできる。

【0111】

局所投与の他の形態は、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が溶解、乳化、分散または懸濁された薬学上許容可能な担体またはビヒクルを含んでなる、クリーム、ゲル、軟膏またはペーストなどの半固体組成物である。

10

【0112】

クリームは、製薬技術の熟練者に周知であるように、油相、水相および乳化剤から調剤される、水中油(o/w)型または油中水(w/o)型であり得る半固体エマルジョンである。ゲルは、レオロジー剤またはゲル化剤を添加することによりゲル化される液体から得られる。軟膏は、溶解したまたは分散形態の有効成分を含有する半固体脂肪製剤である。軟膏は、パラフィン、プラスチック(ポリエチレンと一連の炭化水素の混合物)または植物油などの種々のビヒクルを用いて調剤することができる。ペーストは軟膏と同様に調製され、それらはより多量の不溶性固体を含有することからより固形の稠度を示す。

【0113】

局所用組成物中のビヒクルは、水またはその他の水溶性もしくは水混和性ビヒクル、例えば、とりわけ、低級アルコール(例えば、エタノールもしくはイソプロパノール)、グリコール(例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール300)、もしくはグリセロール、またはそれらの混合物であり得る。好適な油性ビヒクルとしては、とりわけ、アーモンド油、トウモロコシ油、ゴマ油、ヒマシ油、大豆油、パラフィン油、落花生油、オリーブ油、綿実油、ラノリン、モノステアリン酸グリセリル、もしくはアマニ油、またはそれらの混合物が挙げられる。さらなる賦形剤としては、とりわけ、乳化剤、例えば、とりわけ、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、セチルアルコール、パルミトステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、リン脂質、オレイン酸、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、または乳化ワックス、およびそれらの混合物；ゲル化剤、例えば、とりわけ、カラギーナン、グアーガム、トラガカントガム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、ペクチン、寒天、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリエチレングリコール、およびそれらの混合物；皮膚軟化剤、例えば、とりわけ、ワセリン、鉱油、ミリスチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、コレステロール、ラノリンアルコール、およびグリセリン、およびそれらの混合物；増粘剤(thickening agents or viscosity-increasing agents)、例えば、とりわけ、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース(carboxymethylcellulose)カルシウム、ヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、アルギン酸、ベントナイト、カラギーナン、粘土、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、トラガカントガム、およびそれらの混合物；抗酸化剤、例えば、とりわけ、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、キレート剤、クエン酸一水和物、フマル酸、リンゴ酸、メタ重亜硫酸カリウム、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、およびそれらの組合せ；保存剤、例えば、とりわけ、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、ク

20

30

40

50

ロルヘキシジン、イミド尿素、パラベン、フェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸またはチメロサル、およびそれらの混合物；緩衝剤およびpH調整剤、例えば、とりわけ、ホウ酸、クエン酸一水和物、ジエタノールアミン、リン酸水素ナトリウム、リンゴ酸、マレイン酸、第一リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、ホウ酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、トリエタノールアミン、およびそれらの混合物；芳香剤、例えば、とりわけ、ミント、ハーブ類、カカオ脂およびフローラルオイルフレグランス；ならびに製薬使用に好適な着色剤；およびそれらの混合物が挙げられる。

【0114】

10

1つの実施形態において、本発明による使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩は、クリーム、ゲル、軟膏およびペーストからなる群から選択される局所投与用の組成物向けの医薬組成物の形態である。

【0115】

医薬組成物中のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩のパーセンテージは、意図される具体的な医薬投与形および特定の用量によって異なり得る。一般に、経口固体医薬組成物中の有効成分のパーセンテージは、組成物の総重量に対するモンテルカスト当量として表して0.1~50%w/wに含まれる。

【0116】

経口液体医薬組成物では、モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の濃度もまた、具体的な処方物および所望の濃度、100mlの組成物中のモンテルカスト当量として表して、例えば0.1~20%w/vによって幅広く異なり得る。

20

【0117】

局所用組成物において、モンテルカストまたはその薬学的塩の量は、組成物の総重量に対するモンテルカストの当量として表して、例えば0.5~50w/w%の範囲であり得る。

【0118】

本発明は以下の実施形態を含む。

1. ヒト対象のびらん性変形性手関節症の治療において使用するためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

30

【0119】

2. 実施形態1に記載の使用のためのモンテルカストの薬学上許容可能な塩。

【0120】

3. 前記モンテルカストの薬学上許容可能な塩がアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩から選択される、実施形態2に記載の使用のためのモンテルカストの薬学上許容可能な塩。

【0121】

4. 前記モンテルカストの薬学上許容可能な塩がモンテルカストリチウム、モンテルカストナトリウム、モンテルカストカリウム、モンテルカストカルシウムおよびモンテルカストマグネシウムからなる群から選択される、実施形態3に記載の使用のためのモンテルカストの薬学上許容可能な塩。

40

【0122】

5. 前記モンテルカストの薬学上許容可能な塩がモンテルカストナトリウムである、実施形態4に記載の使用のためのモンテルカストの薬学上許容可能な塩。

【0123】

6. 前記モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が経口投与用である、実施形態1~5のいずれか一項に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0124】

7. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量とし

50

て表して1～200mg/日に含まれ、好ましくは2～80mg/日に含まれ、より好ましくは5～70mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは10～50mg/日に含まれる、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0125】

8. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して5～15mg/日に含まれ、好ましくは7～13mg/日に含まれ、より好ましくは9～11mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約10mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0126】

9. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して7～25mg/日に含まれ、好ましくは10～20mg/日に含まれ、より好ましくは14～16mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約15mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

10

【0127】

10. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して10～30mg/日に含まれ、好ましくは15～25mg/日に含まれ、より好ましくは19～21mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約20mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0128】

11. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して12～37mg/日に含まれ、好ましくは20～30mg/日に含まれ、より好ましくは24～36mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約25mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

20

【0129】

12. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して15～45mg/日に含まれ、好ましくは25～35mg/日に含まれ、より好ましくは29～31mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約30mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

30

【0130】

13. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して20～60mg/日に含まれ、好ましくは35～45mg/日に含まれ、より好ましくは39～41mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約40mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0131】

14. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の用量が、モンテルカスト当量として表して25～75mg/日に含まれ、好ましくは45～55mg/日に含まれ、より好ましくは49～51mg/日に含まれ、いっそうより好ましくは、用量は約50mg/日である、実施形態6に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

40

【0132】

15. 前記一日用量が1日1回(q.d.)、1日2回(b.i.d.)、1日3回(t.i.d.)および1日4回(q.i.d.)から選択される投与計画に従う投与のためのものであり、好ましくは、投与計画は1日1回および1日2回から選択され、より好ましくは、投与計画は1日1回である、実施形態7～14のいずれか一項に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0133】

50

16. 薬量学がその治療に対する患者の応答に従って適合される、実施形態7～15のいずれか一項に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0134】

17. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が局所投与用である、実施形態1～5のいずれか一項に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0135】

18. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩がモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩と少なくとも1種類の薬学上許容可能な賦形剤および/またはビヒクルを含んでなる医薬組成物の形態である、実施形態1～5のいずれか一項に記載のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

10

【0136】

19. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が、好ましくは錠剤、カプセル剤、散剤および顆粒剤からなる群から選択される、経口投与用の固体医薬組成物の形態である、実施形態18に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0137】

20. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が、好ましくは溶液および懸濁液から選択される、経口投与用の液体医薬組成物の形態である、実施形態18に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0138】

21. 各一用量、好ましくは、各錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒一用量サシェ剤または液体測定一用量が、モンテルカスト当量として表して1～200mgの範囲に含まれる、好ましくは2～80mgの範囲に含まれる、より好ましくは5～70mgの範囲に含まれる、いっそうより好ましくは10～50mgの範囲に含まれる用量のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩を含んでなる、実施形態19または20に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

20

【0139】

22. モンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩が、好ましくはクリーム、ゲル、軟膏およびペーストからなる群から選択される、局所投与用の医薬組成物の形態である、実施形態18に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0140】

30

23. 組成物中のモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩の量が、組成物の総重量に対するモンテルカストの当量として表して0.5～50w/w%の範囲である、実施形態22に記載の使用のためのモンテルカストまたはその薬学上許容可能な塩。

【0141】

次に、本発明の説明のためにいくつかの例を示すが、これらに限定されない。

【実施例】

【0142】

実施例1. - モンテルカスト口内分散性散剤の調製

散剤形態中の組成物は、以下の成分を下表に含まれる重量濃度の範囲で用いて調製した。

【0143】

40

【表 1】

成分	% (重量)
モンテルカストナトリウム (モンテルカスト当量)	2.00-10.00
スクロース	40.00-70.00
ポリオール系甘味剤	10.00-50.00
粉末セルロース	5.00-20.00
スクラロース	0.30-1.50
ヒプロメロース	0.50-2.00
ステアリン酸マグネシウム	0.20-2.00
クリーム風味	0.10-1.50
合計	100.00

10

20

【0144】

総ての成分を適当な容器に入れ、回転ドラム内で10～30分間混合した。得られた混合物を一用量サシェに導入した。各一用量サシェ剤は、200mg～500mgの組成物を含有した。

30

【0145】

実施例2 - モンテルカスト錠剤の調製

錠剤の形態の組成物を以下の成分を用いて調製した。

【0146】

40

50

【表 2】

成分	% (重量)
コア	
モンテルカストナトリウム (モンテルカスト当量として)	2.00-15.00
ラクトースー水和物	35.00-75.00
粉末セルロース	10.00-40.00
クロスカルメロースナトリウム	1.50-5.00
ステアリン酸マグネシウム	0.20-1.80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.50-2.50
コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.50-2.50
二酸化チタン	0.01-1.20
マクロゴール 4000	0.1-0.8
総錠剤	100.00

10

20

30

【0147】

この組成物を以下の手順に従って調製した：まず、錠剤核を形成する成分を総て篩にかけた。次に、有効成分を残りの核成分と30分間混合して均質とした。次に、ステアリン酸マグネシウムを加え、この混合を5～10分間続けた。打錠工程の後に得られた錠剤を必要な時間コーティング成分でコーティングして適当な被覆を施した。各錠剤は、200mg～500mgの組成物を含有した。

40

【0148】

実施例3 - 局所投与用の水性ゲル稠度処方物の調製

ゲルの形態の組成物を以下の成分を用いて調製した。

【0149】

50

【表 3】

成分	% (重量)
モンテルカストナトリウム (モンテルカスト当量として)	0.5-50.0
イソプロピルアルコール	15.0-30.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.1-1.0
エタノール	0-15.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0-10.0
ブチルヒドロキシトルエン	0.001-0.1
水酸化ナトリウム	0-0.2
塩酸	0-0.2
香料	0-0.2
精製水	100 まで適量

10

20

30

【0150】

この組成物は以下の手順に従って調製した：モンテルカストナトリウムを精製水、イソプロピルアルコール、エタノール、ミリスチン酸イソプロピルおよびブチルヒドロキシトルエンから構成される混合物に溶解させた。この混合物を持続的に攪拌して均質とした。この混合物は均質となり、ヒドロキシエチルセルロースを加え、この混合物をポリマーが膨潤し水性ゲル稠度を有する均質な混合物が得られるまで攪拌した。次に、香料を加え、pHを、塩酸および水酸化ナトリウムを使用することにより局所投与に適当な値（5.5～8.0の範囲）に調整した。最後に、この混合物を均質となるまで振盪した。

【0151】

実施例 4. - びらん性変形性手関節症患者における毎日経口10mgモンテルカスト投与の臨床試験

40

びらん性変形性手関節症に罹患している患者で、予備臨床観察研究を行った。

【0152】

鎮痛薬および/または抗炎症薬による処置後に不応答者であったまたは応答が限られていた50人のびらん性変形性手関節症患者を試験のために選択した。これらの患者に、1日1回投与計画に従い、実施例1に開示されるように調製した口内分散性組成物を用い、経口形路により、10mgのモンテルカストを毎日投与した。

【0153】

処置期間は3～16か月の範囲であった。

【0154】

50

以下のパラメーターを用いて処置の有効性を評価した：(i) 臨床症状の改善；(i i) 疼痛軽減の有効性、および(i i i) X線像評価の改善。総ての評価は患者の片手を対象とした。

【 0 1 5 5 】

臨床症状の改善は、患者の生活の質の改善を含んだ、罹患した手の機能、こわばりおよび変形などの症状の改善を評価することにより評価した。

【 0 1 5 6 】

疼痛軽減の有効性を評価するために、処置前と処置期間の終了時の両方に、患者が感じている疼痛を評価するために視覚的評価スケール(visual analogue scale) (V A S) 法を用いて患者を問診した。処置後に 0 から 1 0 の尺度で少なくとも 2 単位の軽減が見られた場合に、その処置は疼痛軽減に有効であると見なした。

10

【 0 1 5 7 】

手の X 線パラメーターにおける処置の有効性を評価するために、罹患関節における以下の特徴を評価した： a) 浮腫、 b) 軟骨下腐食、 c) 滑膜炎、および d) 腱鞘炎。これらの特徴を、処置期間の前後に行った手の前後 X 線像により X 線的に評価した。評価した特徴のうち少なくとも 2 つに改善を認めることができ、残りの特徴に増悪がない場合にその処置は X 線的改善を提供すると見なした。

【 0 1 5 8 】

処置期間の後、 3 2 人の患者が臨床症状の改善を示した。

【 0 1 5 9 】

5 0 人のうち 4 5 人の患者が処置の開始前に疼痛を訴えていた。処置期間の後、疼痛に苦しんでいる 4 5 人のうち 2 8 人の患者が有効な疼痛軽減を報告した。

20

【 0 1 6 0 】

2 8 人の患者が X 線評価後に改善を示した： 2 8 人が滑膜炎の改善を示し、 1 8 人が腱鞘炎の改善を示し、 1 9 人が浮腫の改善を示し、 1 4 人がびらんの改善を示した。それらの患者のほとんどで評価した X 線的特徴の改善が顕著であった。また、さらに 1 0 人の患者が評価した X 線パラメーターの増悪を示さなかった。

【 0 1 6 1 】

実施例 5 . - びらん性変形性手関節症患者における毎日経口 2 0 m g モンテルカストの臨床試験

30

本試験のために、従前の試験(実施例 4)の、処置(毎日 1 0 m g モンテルカスト)に対して不応答者であった者の中から 9 人の患者を選択した。

【 0 1 6 2 】

本試験では、 1 日 1 回投与計画に従い、この場合にも実施例 1 に開示したように調製した口腔分散性組成物を用い、経口経路により患者に 2 0 m g のモンテルカストの一日用量を投与した。患者の年齢は 5 2 ~ 7 8 歳の範囲であった。

【 0 1 6 3 】

従前の試験と同様に、疼痛軽減の有効性を評価するために、視覚的評価スケール(V A S) 法を用い、疼痛を 0 ~ 1 0 の尺度で評価した。

【 0 1 6 4 】

手の機能改善における有効性を評価するためにも、 0 ~ 1 0 の視覚的評価スケール(V A S) を用い、 0 は完全な機能、すなわち、物体を完全に掴むことができることを意味し、 1 0 は機能が無いこと、すなわち、物体を掴むことができないことを意味する。

40

【 0 1 6 5 】

以下の表に本試験の結果をまとめる。

【 0 1 6 6 】

50

【表 4】

変数	平均 (SRD)	最小 - 最大	p 値
VAS による初期の疼痛	7.00 (0.41)	5-9	<0.0005
VAS による最終の疼痛	3.89 (0.54)	1-6	
VAS による初期の手の機能	7.00 (0.29)	5-8	<0.0005
VAS による最終の手の機能	4.56 (0.39)	3-6	

10

【0167】

処置患者により有害作用は報告されなかった。

20

【0168】

「初期」値は処置を開始する前の値を意味し、「最終」値は処置の終了後の値を意味する。

【0169】

範囲最小 - 最大は、患者集団内で各評価パラメーターに関して見られた最小値と最大値を示す。

【0170】

疼痛に関して、選択患者の総ては、4より大きなVAS値は有意な疼痛を意味すると一般に見なされるので、処置前に中等度～重度疼痛に苦しんでいた。

【0171】

前表で示されるように、疼痛軽減および手の機能の改善の両方に関して、毎日モンテルカスト20mgに対する応答は有意性が高いことが見出された。

30

【0172】

処置の開始時と終了時で両方の変数に有意な差があることが判明し（両場合において $p < 0.0005$ ）、疼痛の平均軽減は 3.89 ± 0.54 であり、手の機能の平均改善は 4.56 ± 0.39 であった。毎日10mgモンテルカスト処置に不応であった患者のほぼ70%が、毎日モンテルカスト20mgを受けた際に55%の疼痛軽減を示した。総ての患者が、毎日モンテルカスト20mgを受けた際に手の機能に有意な改善を示した（35%の改善）。

【0173】

実施例 6. - びらん性変形性手関節症患者における局所モンテルカストの有効性

1日1回、局所用コルチコイド、アセポン酸メチルプレドニゾロン12週間で処置した、びらん性変形性手関節症に罹患していると診断された1人の患者は、疼痛軽減にも（VAS法を用いて0～10の尺度で5より大きいスコアのまま）、X線評価にも（処置中、疾患の進行を示した）改善を示さず、本試験に採用した。

40

【0174】

数週間の休薬期間の後、その患者は、実施例3に開示したように調製した局所用処方物の、片手につき毎日約10mgの用量で処置を開始し、12週間、罹患域に拮げた。処置の後、患者は有意な疼痛軽減と変形性関節症の臨床症状の改善を示した。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 9/16 (2006.01) A 6 1 K 9/16
 A 6 1 K 9/06 (2006.01) A 6 1 K 9/06

メーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

ホセプ、ベルガス、ミラノ

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

フェルナンド、ガルシア、アロンソ

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

ホルディ、ラメントル、マッサナ

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

ホセ、アンヘル、サンチェス、ガルシア

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

ヌリア、サンツ、メネンデス

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

(72)発明者

マルタ、ビカリオ、デ、ラ、トーレ

スペイン国マドリード、アルコベンダス、ソト、デ、ラ、モラレハ、ピソ、プリメーロ、ポルタル、2、エディフィシオ、1、パセオ、デ、ラ、フエンテ

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献

特表2016-540761(JP, A)

Osteoarthritis and Cartilage, 2009年, Vol.17, Suppl.1, S282-S283

Cytokine, 2018年01月, Vol.103, p.83-89

免疫疾患の解説, 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学ホームページ, 2014年12月, <http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/disease/d-immu02-4.html>

Osteoarthritis and Cartilage, 2018年02月, Vol.26, No.7, p.880-887

Annals of the Rheumatic Diseases, 2018年12月, Vol.78, No.3, p.413-420

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 P 1 9 / 0 2

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)