

明 細 書

発明の名称： 関節リウマチ治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分として (R) - 1 - (6 - ((6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 8 - (イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 2 - オン又はその製薬上許容される塩を含有する、関節リウマチ治療薬に関する。

背景技術

[0002] 関節リウマチは、病因が不明の慢性炎症性全身性自己免疫疾患である。関節リウマチは軟骨損傷及び関節破壊をもたらす対称性滑膜炎によって特徴づけられ、多くの関節外症状を合併し得る。関節リウマチは一般的に進行性疾患であり、長期罹患者は関節炎、関節破壊、身体機能障害、余命低下と症状の悪化が認められる。疾患はあらゆる年齢で発症する可能性があり、発症率は 40 歳代から 60 歳代で最大になる。抗リウマチ薬は、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) ともよばれ、これは関節リウマチの炎症自体を抑える作用はなく、関節リウマチの免疫異常を修飾することによって、関節リウマチの活動性をコントロールする薬剤である。DMARDs は、関節リウマチ患者に対する第一選択の治療薬である。DMARDs としては、関節リウマチの診断後に投与されるメトトレキサートやサラゾスルファピリジン等、またこれらの薬剤で効果不十分例に投与される TNF 阻害薬や IL - 6 阻害薬等の生物学的製剤等が知られている。しかしながら、これらの DMARDs を用いても、臨床的症状の寛解を達成できる患者は 4 割に満たず、関節破壊の進行を完全に阻止することはできないという課題がある。また、関節リウマチ患者にとっては疼痛をはじめとする主観的症状の改善を行う治療も重要視されており、治験薬の投与早期から疾患活動性や疼痛を低下させる薬剤が望まれている。

[0003] また、フィルゴチニブ等のヤヌスキナーゼ阻害薬 (JAK 阻害薬) が関節

リウマチに有効であることが知られている（非特許文献1）。しかしながら、JAK阻害薬は、有効性発現に長期間投与が必要であり、また効果の強さの点でも充分とはいえないという課題がある。

- [0004] 特許文献1には、CDK4／6阻害活性を有する化合物が多数開示されており、例えば関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防薬又は治療薬として有用であると記載されている。しかしながら、ヒトでの関節リウマチの治療効果に関する具体的な記載はない。

先行技術文献

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：Ann Rheum Dis 2017; 76;1009-1019

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2016／194831号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の課題は、効果発現までの投与期間が短く、効果の強さも高く、ヒトでの関節リウマチに有効である、安全性の高い関節リウマチ治療薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者等は鋭意検討の結果、特許文献1に記載のCDK4／6阻害活性を有する化合物のうち、(R)-1-(6-((6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-2-オン（以下、「化合物1」と称する）を一定量含有する組成物とすることにより、ヒトの関節リウマチに対する優れた臨床有効性が示され、かつ、短期間投与で効果が発現し安全であることを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0009] 即ち、本発明は例えば以下の概念を包含する。

[項1-1] (R)-1-(6-((6-(1-ヒドロキシエチル)-8-

(イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-2-オン又はその製薬上許容される塩を含有する、関節リウマチ治療薬。

[項1-2] 関節リウマチ治療薬を製造するための、(R)-1-(6-(6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-2-オン又はその製薬上許容される塩の使用。

[項1-3] 関節リウマチを患う対象において、(R)-1-(6-(6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-2-オン又はその製薬上許容される塩を投与することを含む、関節リウマチを治療する方法。

[項1-4] 関節リウマチの治療において使用するための、(R)-1-(6-(6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-2-オン又はその製薬上許容される塩。

[項2] 1日あたりの前記化合物の投与量が、10~200mgである、項1-1に記載の関節リウマチ治療薬、項1-2に記載の使用、項1-3に記載の方法、又は項1-4に記載の化合物。

[項3] 1日あたりの前記化合物の投与量が、30~125mgである、項1-1に記載の関節リウマチ治療薬、項1-2に記載の使用、項1-3に記載の方法、又は項1-4に記載の化合物。

[項4] 1日に1回投与される、項1-1~3のいずれか1項に記載の関節リウマチ治療薬、項1-2~項3のいずれか一項に記載の使用、項1-3~項3のいずれか一項に記載の方法、又は項1-4~項3のいずれか一項に記載の化合物。

[項5] 他の関節リウマチ治療薬と組み合わせて使用される、項1-1~4のいずれか1項に記載の関節リウマチ治療薬、項1-2~項4のいずれか一

項に記載の使用、項 1－3～項 4 のいずれか一項に記載の方法、又は項 1－4～項 4 のいずれか一項に記載の化合物。

〔項 6〕前記「他の関節リウマチ治療薬」が、疾患修飾性抗リウマチ薬（D M A R D s）である、項 5 に記載の関節リウマチ治療薬、使用、方法、又は化合物。

〔項 7〕前記「他の関節リウマチ治療薬」が、生物学的製剤である、項 5 に記載の関節リウマチ治療薬、使用、方法、又は化合物。

〔項 8〕前記「他の関節リウマチ治療薬」が、J A K 阻害薬である、項 5 に記載の関節リウマチ治療薬、使用、方法、又は化合物。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ヒトの関節リウマチに対する臨床有効性が示され、短期間投与で効果が発現し、安全性の高い関節リウマチ治療薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例において A C R 2 0 で改善を示した被験者の率を示す。横軸の各投与群の率が縦軸として示されている。

[図2]実施例において D A S 2 8－C R P で改善を示した被験者の率を示す。横軸の各投与群の率が縦軸として示されている。

[図3]実施例における V A S scale pain scoreを示す。横軸の各投与群の V A S scale pain scoreのベースライン（投与 1 日目）からの変化率が縦軸として示されている。

[図4]本発明の実施例における T J Cを示す。横軸の各投与群の T J Cのベースライン（投与 1 日目）からの変化率が縦軸として示されている。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

[0013] 本文中における略号はそれぞれ以下のことを表す。

A C R 2 0：米国リウマチ学会が定めた評価基準であり、A C R コアセット 7 項目（T J C、S J C、患者による疼痛評価（V A S による；V A S scale pain score）、P G A（V A S による）、E G A（V A S による）、患

者による身体機能評価（H A Qによる）、C R Pのうち、T J C及びS J Cともにそれぞれ20%以上改善し、かつその他の5評価項目のうち3項目以上で20%以上改善した症例の割合

T J C：圧痛関節数（tender joint count）

S J C：腫脹関節数（swollen joint count）

V A S：視覚的評価スケール（visual analog scale）に基づく評価スコア

P G A：患者による全般活動性評価（patient's global assessment of disease activity）

E G A：医師による全般活動性評価（evaluator global assessment of disease activity）

C R P：C反応性タンパク（急性期反応物質；c-reactive protein）

H A Q：健康評価質問票（Health Assessment Questionnaire）

D A S 2 8：特定の28個の関節を対象とした疾患活動性評価（Disease Activity Score）。C R P（mg/dL）を用いる場合（D A S 2 8－C R P）、算出式は以下の式で定義される。

$$D A S 2 8 - C R P = 0.56 \times \sqrt{(T J C)} + 0.28 \times \sqrt{(S J C)} + 0.36 \times \ln((C R P) \times 10 + 1) + 0.14 \times (P G A) (1 - 10 \text{スケール}) + 0.96 \quad (\text{注；} \ln \text{は自然対数})$$

[0014] 本発明は、関節リウマチを治療するための、有効成分として（R）－1－（6－（（6－（1－ヒドロキシエチル）－8－（イソプロピルアミノ）ピリド[3, 4－d]ピリミジン－2－イル）アミノ）ピリジン－3－イル）ピペラジン－2－オン（化合物1）又は製薬上許容される塩を含有する関節リウマチ治療薬に関する。

[0015] 本発明において、化合物1は、その製薬上許容される塩にすることもできる。例えば、塩酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸、フマル酸等の有機酸塩、リジン、アスパラギン酸等のアミノ酸塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、エチルアミン、ピペリジン等の有機塩基との塩及びアンモニウム塩等が挙げられる。

- [0016] 本発明において、化合物1の製薬上許容される塩には、水、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。
- [0017] 本発明の化合物1又はその製薬上許容される塩は、公知の方法（例えば特許文献1に記載の方法）で製造することができる。
- [0018] 本発明の関節リウマチ治療薬として用いる場合の化合物1又はその製薬上許容される塩の用量は、1日あたり、10～200mgであり、20～180mgが好ましく、30～125mgがより好ましく、60～90mgがさらに好ましく、75mgが特に好ましい。
- [0019] 本発明の関節リウマチ治療薬は、種々の剤型のものが使用される。当該剤型として例えば、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、細粒剤、ドライシロップ剤、及びカプセル剤が挙げられる。
- [0020] 本発明の関節リウマチ治療薬は、化合物1の他、上記剤型において通常用いられる賦形剤、結合剤等の添加剤を含有しても良い。錠剤の場合、乳糖等の賦形剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤、デンプングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤及びステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を含有する製剤とすることができる。
- [0021] 本発明の関節リウマチ治療薬は、当業者に公知の方法に従って調製することができる。錠剤とする場合、化合物1、賦形剤及び結合剤を、精製水等を用いて湿式造粒後、崩壊剤及び滑沢剤と混合したものを打錠することで調製することができる。
- [0022] 本発明の関節リウマチ治療薬は経口投与されることが好ましい。
- [0023] 本発明の関節リウマチ治療薬は既存の関節リウマチ治療において用いられる医薬品と同時に投与、連続して投与又は一定時間を空けて投与する等併用して使用しうる。既存の関節リウマチ治療において用いられる薬としては、例えば、ロキソプロフェン等の非ステロイド性抗炎症薬、プレドニゾン等のステロイド、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン等の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、インフリキシマブ、アダリムマブ、トシリズマブ、エタネルセプト、アバタセプト等の生物学的製剤及びトファシチニ

ブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ等のJAK阻害薬等が挙げられる。なお各種生物学的製剤のうち、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等はTNF阻害薬に分類される。またトシリズマブ等はIL-6阻害薬に、アバタセプト等はT細胞選択的共刺激調節剤にそれぞれ分類される。

一例として、本発明は、有効成分として(R)-1-(6-((6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-2-オン(化合物1)又は製薬上許容される塩と、既存の他の関節リウマチ治療、特にメトトレキサート、エタネルセプト、又はトファシチニブとを含む、関節リウマチ治療用の併用医薬、又はキットに関してもよい。また、他の関節リウマチ治療薬を含む関節リウマチ治療用の併用医薬、又はキットの製造のための、(R)-1-(6-((6-(1-ヒドロキシエチル)-8-(イソプロピルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-2-オン(化合物1)又は製薬上許容される塩の使用に関してもよい。既存の他の関節リウマチ治療は、リウマチ治療に通常使用される濃度で用いることができる。

[0024] 関節リウマチの治療薬として用いる場合の化合物1の投与頻度は、1日1回が好ましいが、1日2回又は1日3回に分けて投与することもできる。

[0025] 一つの実施形態において、本発明は、関節リウマチを、化合物1又はその製薬上許容される塩を投与することにより治療するための方法を含む。

[0026] 一つの実施形態において、本発明は、治療を必要とする対象における関節リウマチを治療するための医薬を製造するための化合物1又はその製薬上許容される塩の使用を含む。

実施例

[0027] 以下、本発明を実施例に則して更に詳細に説明するが、これらの実施例はあくまでも説明のために便宜的に示す例に過ぎず、本発明は如何なる意味でもこれらの実施例に限定されるものではない。

[0028] 実施例1：関節リウマチ患者を対象とした臨床試験

1. 試験方法

関節リウマチ患者32例（化合物1投与群各用量6例、プラセボ投与群各用量2例）を対象として、化合物1を10、25、75若しくは175mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与した（二重盲検法）。

2. 評価項目

評価項目は、有効性として疾患活動性及び疼痛に関わる項目（DAS28-CRP、ACR20、VAS scale pain score、TJC）、安全性としてバイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）、身体的所見、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査の変動及び有害事象の重症度及び発現頻度、薬物動態として化合物1の血漿中濃度推移（PK）とした。

DAS28-CRPは、投与1日目の数値と投与7日目の数値の差に基づき、表1（EULAR判定基準）に示す基準に従って改善か非改善を判断した。

[0029] [表1]

DAS28-CRP (投与7日目)	投与1日目と投与7日目の差		
	> 1. 2	0. 6 ~ 1. 2	≤ 0. 6
≤ 3. 2	良好な改善	中等度の改善	無反応（非改善）
3. 2 ~ 5. 1	中等度の改善	中等度の改善	無反応（非改善）
> 5. 1	中等度の改善	無反応（非改善）	無反応（非改善）

[0030] ACR20は、投与1日目及び投与7日目のACR20に基づき改善の有無を判定した。

VAS scale pain score変化率は、投与1日目のスコアに対する投与7日目のスコアの変化率である。

TJC変化率は、投与1日目の数値に対する投与7日目の数値の変化率である。

[0031] 3. 解析結果

(1) 有効性

7日間経口投与後の各投与群のACR20で改善を示した被験者の百分率

を図1に示す。

25mg、75mg及び175mg投与群において、プラセボに比して改善を示した被験者の率は高く、優れた関節リウマチの改善効果が示された。特に75mg投与群において、改善を示した被験者が60%と効果が顕著であった。

7日間経口投与後の各投与群のDAS28-CRPで改善を示した被験者の百分率を図2に示す。

25mg、75mg及び175mg投与群において、プラセボに比して改善を示した被験者の率は高く、優れた関節リウマチの改善効果が示された。特に75mg投与群において、改善を示した被験者が80%と効果が顕著であった。

7日間経口投与後の各投与群のVAS scale pain score変化率を図3に示す。

25mg、75mg及び175mg投与群において、プラセボに比してスコア低下率が高く、優れた関節リウマチの改善効果が示された。特に75mg投与群において、変化率が-40%と効果が顕著であった。

7日間経口投与後の各投与群のTJC変化率を図4に示す。

25mg、75mg及び175mg投与群において、プラセボに比してスコア低下率が高く、優れた関節リウマチの改善効果が示された。特に75mg投与群において、変化率が-40%と効果が顕著であった。

(2) 安全性

いずれの用量においても、バイタルサイン、心電図、身体的所見における特記すべき事象、血液学的検査、血液生化学的検査における明確な変動は認められなかった。有害事象については、10mg投与群で2例（5件）、25mg投与群で2例（3件）、75mg投与群で2例（3件）、175mg投与群で1例（1件）で報告されたが、いずれも軽度～中等度であり、重度の有害事象はなかった。

既存のCDK4／6阻害薬（パルボシクリブ及びアベマシクリブ）におい

ては好中球減少という副作用が高頻度で認められる（パルボシクリブ：80.2%（添付文書）、アベマシクリブ：42.2%（添付文書））。一方、化合物1はいずれの用量においても、投与1日目から投与7日目まで及び投与終了後の3日間のフォロー期間（投与1日目起算で10日目まで）を通じて好中球数は一定に保たれ、好中球減少症及び好中球数の減少は認められなかった。

（3）薬物動態

各投与群の投与開始から7日目の化合物1の血漿中濃度半減期は、10mg：12.9時間、25mg：11.9時間、75mg：14.6時間、175mg：10.4時間であり、75mg製剤で最も長かった。

[0032] 実施例2：滑膜細胞を用いた薬理試験（in vitro）

試験に使用した滑膜細胞は関節リウマチ患者由来のものを使用した。滑膜細胞は試験時に腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）及びインターロイキン-1 β （IL-1 β ）により刺激し、化合物1の作用を測定した。その結果、TNF- α 及びIL-1 β 刺激後化合物1無添加時を基準とした場合、化合物1を10nM添加時に5%、30nM添加時に14%、100nM添加時に19%、300nM添加時に27%、1000nM添加時に35%、それぞれ用量依存的に滑膜細胞の増殖を抑制した。また炎症誘発性メディエーターである顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）については、TNF- α 及びIL-1 β 刺激後化合物1無添加時を基準とした場合、化合物1を8nM添加時に17%、40nM添加時に25%、200nM添加時に48%、1000nM添加時に65%、それぞれ用量依存的に分泌を抑制した。更に組織破壊に関与するメディエーターであるマトリックスメタロプロテアーゼ-3（MMP-3）については、TNF- α 及びIL-1 β 刺激後化合物1無添加時を基準とした場合、化合物1を10nM添加時に14%、30nM添加時に21%、100nM添加時に37%、300nM添加時に60%、1000nM添加時に63%、それぞれ用量依存的に抑制した。

[0033] 実施例3：滑膜細胞への分布試験（in vitro）

滑膜細胞及び骨髄細胞は培養細胞を使用した。化合物1を作用させ、滑膜細胞及び骨髄細胞の細胞内濃度と培養液中の濃度を測定した。その結果、化合物1は滑膜細胞に対して高選択的に分布し、骨髄細胞への分布は滑膜細胞への分布に比べて極めて低く留まった。（滑膜細胞と骨髄細胞への分布比は84：16）同じ作業機序のCDK4／6阻害薬として知られるパルボシクリブでは、特異的分布はみられず（滑膜細胞と骨髄細胞への分布比は43：57）、化合物1はそれとは異なる分布特性を示した。

[0034] 実施例4：メトトレキサートとの併用試験（in vivo）

ラットアジュバント誘発関節炎（AIA）モデルを用いて、化合物1とメトトレキサートとの併用の効果について測定した。効果はArthritis Scoreにより評価した。その結果、化合物1（30mg/kg/day）とメトトレキサート（0.075mg/kg/day）を併用した場合、化合物1単独で示される効果、メトトレキサート単独で示される効果よりも遥かに高い効果を示した。コントロールに対し、化合物1のみの場合33%、メトトレキサートのみの場合59%、化合物1とメトトレキサートを併用した場合、86%それぞれスコアが低下した。一方、本試験において化合物1とメトトレキサートとを併用した場合であっても骨髄細胞数の減少は認められなかった。

[0035] 実施例5：エタネルセプトとの併用試験（in vivo）

マウス抗コラーゲン抗体誘発関節炎（CAIA）モデルを用いて、化合物1とエタネルセプトとの併用の効果について測定した。効果はArthritis Scoreにより評価した。その結果、化合物1（50mg/kg/day）とエタネルセプト（10mg/kg/day）を併用した場合、化合物1単独で示される効果、エタネルセプト単独で示される効果よりも遥かに高い効果を示した。コントロールに対し、化合物1のみの場合64%、エタネルセプトのみの場合62%、化合物1とエタネルセプトを併用した場合、97%それぞれスコアが低下した。

[0036] 実施例6：トファシチニブとの併用試験（in vivo）

ラットAIAモデルを用いた化合物1とトファシチニブとの併用の効果につ

いて測定した。効果はArthritis Scoreにより評価した。その結果、化合物1 (30 mg/kg/day) とトファシチニブ (30 mg/kg/day) の併用した場合、化合物1 単独で示される効果、トファシチニブ単独で示される効果よりも遥かに高い効果を示した。コントロールに対し、化合物1 のみの場合40%、トファシチニブのみの場合67%、化合物1 とトファシチニブを併用した場合、92%それぞれスコアが低下した。

[0037] 実施例の結果から、化合物1 がヒトでの関節リウマチに有効であり、当該効果は75 mg 投与群で特に高く、安全性についてはいずれの用量でも問題はなかった。

産業上の利用可能性

[0038] 本発明は、関節リウマチ治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

- [請求項1] (R) - 1 - (6 - ((6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 8 - (イソプロピルアミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 2 - オン又はその製薬上許容される塩を含有する、関節リウマチ治療薬。
- [請求項2] 1日あたりの前記化合物の投与量が、10～200mgである、請求項1記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項3] 1日あたりの前記化合物の投与量が、30～125mgである、請求項1記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項4] 1日に1回投与される、請求項1から3のいずれか1項に記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項5] 他の関節リウマチ治療薬と組み合わせて使用される、請求項1～4のいずれか1項に記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項6] 前記「他の関節リウマチ治療薬」が、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) である、請求項5に記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項7] 前記「他の関節リウマチ治療薬」が、生物学的製剤である、請求項5に記載の関節リウマチ治療薬。
- [請求項8] 前記「他の関節リウマチ治療薬」が、JAK阻害薬である、請求項5に記載の関節リウマチ治療薬。