

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年8月17日 (17.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/085686 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

県川口市本町四丁目1番8号 Saitama (JP). 国立大学法人東京医科歯科大学 (TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島1丁目5番45号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/302778

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田邊 勉 (TANABE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒1510053 東京都渋谷区代々木3-19-1-306 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2006年2月10日 (10.02.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

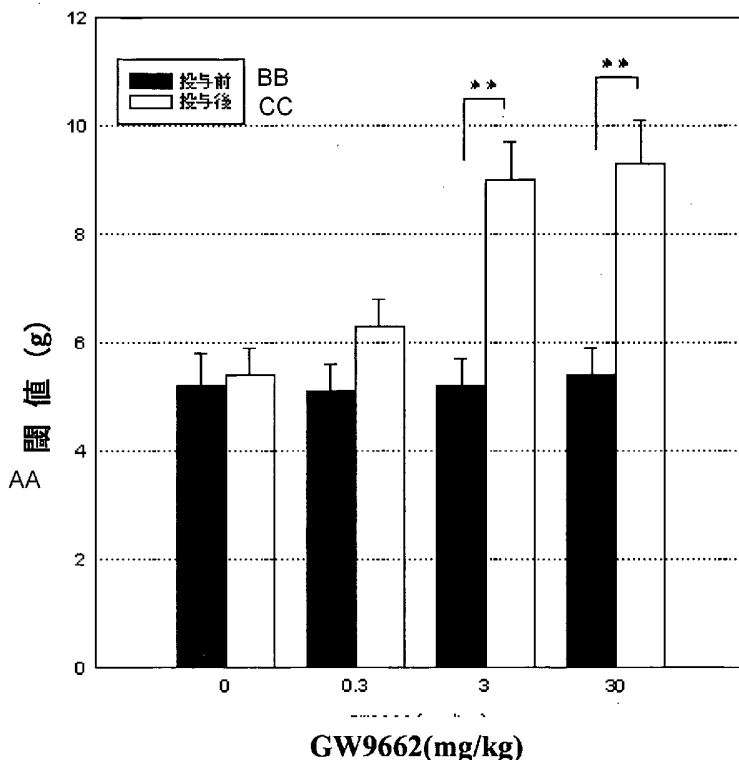
特願2005-033900 2005年2月10日 (10.02.2005) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[続葉有]

(54) Title: REMEDY FOR NEUROGENIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経因性疼痛治療剤



AA... THRESHOLD (g)

BB... BEFORE ADMINISTRATION

CC... AFTER ADMINISTRATION

(57) Abstract: It is intended to provide a remedy for neurogenic pain exerting an excellent therapeutic effect on neurogenic pain which is an intractable disease. More specifically speaking, it is intended to provide a remedy for neurogenic pain which contains, as the active ingredient, a PPAR antagonist (in particular, a PPAR γ -selective antagonist such as 2-chloro-5-nitro-N-phenylbenzamide), a medicinal composition for treating neurogenic pain which contains, as the active ingredient, a PPAR antagonist, a method of treating neurogenic pain with the use of a PPAR antagonist and so on.

(57) 要約: 本発明は、難治性疾患である神経因性疼痛に対し優れた治療効果を有する神経因性疼痛治療剤を提供する。より具体的には、本発明は、PPAR拮抗薬 (特に、PPAR γ 選択性拮抗薬 (例えば、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド)) を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤、PPAR拮抗薬を有効成分として含有する神経因性疼痛治療用医薬組成物、PPAR拮抗薬を用いる神経因性疼痛の治療方法などを提供する。



MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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。

1

明細書

神経因性疼痛治療剤

技術分野

- 5 本発明は、神経因性疼痛に対して優れた疼痛抑制作用を有する神経因性疼痛治療剤、そのような治療剤を用いる神経因性疼痛の治療方法等に関する。

背景技術

- 10 神経因性疼痛は末梢神経系または中枢神経系の損傷、機能障害などを原因として生じる痛みであり、モルヒネなどのオピオイド受容体作動薬が十分に奏効しない難治性疼痛である。神経因性疼痛を伴う疾患としては、例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、術後や外傷後の遷延痛など、痛覚過敏やアロディニアの症状を呈する疾患を挙げることができる。

- 15 従来薬物療法において使用されてきた鎮痛剤としては、モルヒネに代表される中枢性オピオイド受容体作動薬、インドメタシンに代表される非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）などが知られている。しかし、これらの鎮痛剤は神経因性疼痛に対して一般的に効果が小さく、通常侵害受容性疼痛に有効である鎮痛剤（特に麻薬性鎮痛薬など）は特に効果が小さいことが知られている。そして、麻薬性鎮痛薬の神経因性疼痛に対する鎮痛効果の不十分さが神経因性疼痛の大きな特徴とされ、場合によってはこの特徴を利用して神経因性疼痛の診断を行なっている。
- 20 神経因性疼痛の発生には様々な要素が複雑に関係していると考えられている。

- 25 これまで、神経因性疼痛の治療法としては、神経ブロックや、脊髄硬膜外電気刺激などの神経外科学的治療、三環系抗うつ薬、バクロフェン等の薬剤の腰部髄腔内投与などが知られている。しかし、これらの治療法には、十分な効果が得られなかったり、副作用を伴うという問題がある。また、外用剤として、カプサイシンクリームが、神経末端から放出される発痛物質サブスタンスPを枯渇させ、疼痛を軽減させることにより、帯状疱疹後神経痛、乳房切除後の疼痛症候群に効果があるという報告もある。しかし、カプサイシンによる灼熱痛を伴うという問題

もあるなど、有用性や安全性の面で問題がある。このように、神経因性疼痛は難治性の疾患であり、未だ有効な治療法は確立されていない。

一方、ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体（PPAR）は核内受容体スーパーファミリーの一つであり、レチノイドX受容体（RXR）とヘテロダイマーを形成して、転写調節因子として働く。これまでに、PPAR γ の特異的阻害剤としては、X症候群の治療のためのPPAR-アルファおよびPPAR-ガンマのアンタゴニスト（特表 2000-503643）、骨粗鬆症等の予防剤や治療剤を目的としたPPARモジュレータ（アゴニスト、アンタゴニスト、部分的アゴニストあるいは部分的アンタゴニスト）（特表 2002-332266）、核内アリアル化合物（特表 2002-539185）等が知られている。しかし、これらの公報には、PPAR拮抗薬が、神経因性疼痛に有効であることは記載も示唆もされていない。

発明の開示

上記のように神経因性疼痛の治療に有効な薬剤は未だ知られていないのが現状であり、そのような薬剤の開発が望まれている。このような状況において、本発明の目的は、神経因性疼痛という難治性疼痛に優れた効果を発揮する新規な神経因性疼痛治療剤を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を達成すべく独自の発想に基づき研究を進めたところ、難治性神経因性疼痛モデルにおいて2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド（GW9662）を代表とするPPAR γ 選択性拮抗薬が高い鎮痛効果を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、次のような神経因性疼痛治療剤、神経因性疼痛の治療のための医薬組成物、神経因性疼痛の治療方法などを提供する。

（1）ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体（PPAR）拮抗薬を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤。

（2）前記PPAR拮抗薬がPPAR γ 選択性拮抗薬である上記（1）記載の神経因性疼痛治療剤。

（3）前記PPAR γ 選択性拮抗薬が2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド（GW9662）、2-クロロ-5-ニトロ-N-4-ピリディニルベ

ンズアミド (T0070907)、2-[(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル) カルボニル] ベンゾイックアシッド (LG100641)、ビスフェノールAジグリシジルエーテル (BADGE)、4-(5H-2, 3-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-5-メチル-8-ニトロジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-yl) ベンゾイックアシッド (HX531)、PD068235 及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される上記 (2) 記載の神経因性疼痛治療剤。

(4) 前記選択性 PPAR γ 拮抗薬が 2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される上記 (3) 記載の神経因性疼痛治療剤。

(5) 神経因性疼痛が、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、がん性疼痛、術後や外傷後の遷延痛、痛覚過敏、アロディニア、開胸術後痛、CRPS、多発性硬化症による疼痛、AIDS、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛、無知覚性疼痛及び幻肢痛における神経因性疼痛から選択される一以上の症状である上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の神経因性疼痛治療剤。

(6) ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬及び薬学的に許容し得る担体を含む神経因性疼痛治療のための医薬組成物。

(7) ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬の有効量を哺乳動物に投与して神経因性疼痛を治療する方法。

(8) 神経因性疼痛治療剤の製造のためのペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬の使用。

本発明の神経因性疼痛治療剤は、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、がん性疼痛、術後や外傷後の遷延痛、痛覚過敏、アロディニア等の症状を呈する神経因性疼痛の治療に有効である。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 1 の実験結果を示す図であって、疼痛過敏症のラットに GW9662 を腹腔内投与し、機械刺激に対する痛覚閾値の変化を示した図である。

図 2 は、実施例 2 の実験結果を示す図であって、疼痛過敏症のラットに GW96

62を腹腔内投与し、熱刺激に対する痛覚閾値の変化を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

- 5 ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体（PPAR）は核内受容体スーパーファミリーの一つであり、脂質の貯蔵と異化の調節等に関与していることが知られている。また、PPARには α 、 β 、 γ の3つのサブタイプが存在し、脂肪酸とその代謝物に結合し、細胞内でのリガンドの輸送、代謝、緩衝に関与する遺伝子の発現を制御することが明らかになっている。その中において、PPAR γ
- 10 はアジポサイトの遺伝子発現と分化をつかさどる極めて重要なファクターとされているが、アジポサイト生成能以外にも、グルコースや脂質代謝の中心的遺伝子発現に関わっており、PPAR γ アゴニストはすでに、効果的な糖尿病治療剤として、あるいはアテローム性動脈硬化や癌の治療にも使われるなど、PPAR γ は、もっとも研究が進んでいるサブタイプである。PPAR γ 活性を中程度
- 15 に低下させる薬剤が抗肥満、抗糖尿病作用を有することも示されている。

- このような用途において、PPAR γ 選択性拮抗薬として2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド（GW9662）が知られているが、驚くべきことに、本発明者は、PPAR γ 選択性拮抗薬であるGW9662 が単独で神経因性疼痛に対し治療効果があることを初めて見出したものである。これまでに神経因
- 20 性疼痛モデルにおいてPPAR拮抗薬による疼痛抑制効果を検討した報告は一切なく、このような事実は、本発明の独創性を示す証左となる。

- 本発明は、このような知見に基づいてなされたもので、ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体（PPAR）拮抗薬を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤、PPAR拮抗薬及び薬学的に許容できる担体を含有する神経因性疼痛の治療
- 25 のための医薬組成物、PPAR拮抗薬を用いる神経因性疼痛の治療方法を提供する。

 PPARには、3種（ α -、 β -、 γ -）のサブタイプが知られており、本明細書中の「PPAR γ 選択性拮抗薬」は、PPAR γ に対して選択的に拮抗作用を有する物質、すなわち、PPAR α 、PPAR β に対するより、PPAR γ

に対してより強い拮抗作用を有する物質を意味する。PPAR γ に対する拮抗作用は、公知の手法、例えば、J. Biol. Chem., Vol. 277, Issue 22, 19649-19657, May 31, 2002 に記載の方法によって確認することができる。

本明細書において用いる「治療」なる用語は、一般的には、ヒト及びヒト以外
5 の哺乳動物の症状を改善させることを意味する。また「改善」なる用語は、例えば、本発明の治療剤を投与しない場合と比較して、疾患の程度が軽減する場合及び悪化しない場合を指し、予防という意味をも包含する。さらに「医薬組成物」なる用語は、本発明において有用な活性成分（例えば、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド）と医薬の調製において用いられる担体等の添加物
10 を含有する組成物を意味する。

本発明において好ましく用いられるPPAR拮抗薬は、 γ サブタイプ選択性拮抗薬であり、好ましく用いられるPPAR γ 選択性拮抗薬としては、例えば、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド (GW9662)、2-クロロ-5-ニトロ-N-4-ピリディニルベンズアミド (T0070907)、PD068235、2-
15 -[(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル) カルボニル] ベンゾイックアシッド (LG100641)、ビスフェノールAジグリシジルエーテル (BADGE)、4-(5H-2, 3-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-5-メチル-8-ニトロジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-yl) ベンゾイックアシッド (HX531) 及びそれらの薬学的に許容し得
20 る塩等が挙げられる。上記したPPAR拮抗薬は、いずれも公知であり、例えば、メルクインデックス (The Merck Index, 13th Edition (2001)、各種文献、薬理学の参考書（例えば、The pharmacological basis of therapeutics 9th Edition, McGraw Hill）等に記載されている。上記した化合物の中で最も好ましいPPAR γ 選択性拮抗薬は、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズ
25 アミドであり、SIGMA-RBI カタログ（細胞シグナリング・神経科学研究 page416-420 (2004-2005)）等に記載されている。

なお、本明細書中、「PPAR拮抗薬を有効成分として含有する」という用語は、PPAR拮抗薬として公知の化合物およびこの化合物の医薬的に許容し得る形態（例えば、その塩、エステル、アミド、水和または溶媒和形態、ラセミ混合

物、光学的に純粋な形態、プロドラッグ等)での使用を全て包含する意味で用いられる。

したがって、本発明において用いられる有効成分としての化合物はフリー体であっても、医薬的に許容される塩であってもよい。このような「塩」は、酸塩と塩基塩を含む。酸塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩などが挙げられる。塩基塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、N-メチルグルカミン塩などの水溶性アミン付加塩、低級アルカノールアンモニウム塩、薬学的に許容することができる有機アミンの他の塩基から誘導される塩を挙げることができる。

本発明の神経因性疼痛治療剤及び組成物は、神経因性疼痛の治療に有効である。そのような神経因性疼痛の例としては、例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、がん性疼痛、術後や外傷後の遷延痛、痛覚過敏、アロディニア、開胸術後痛、CRPS、多発性硬化症による疼痛、AIDS、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛、無知覚性疼痛、幻肢痛における神経因性疼痛などが含まれる。本発明の神経因性疼痛治療剤は、特に、痛覚過敏、アロディニアの治療に有効である。

本発明の神経因性疼痛治療剤の投与形態は特に制限は無く、経口的あるいは非経口的に投与することが出来る。本発明の神経因性疼痛治療剤の有効成分であるPPAR拮抗薬は単独で配合されても良いが、これに製薬学的に許容しうる担体あるいは製剤用添加物を配合して製剤の形態で提供することもできる。この場合、本発明の有効成分であるPPAR拮抗薬は、例えば、製剤中、0.1～99.9重量%含有することができる。

製薬学的に許容しうる担体あるいは添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、

崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、溶解剤、溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、安定化剤等を用いることが出来る。

経口投与に適する製剤の例としては、例えば散剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、液剤またはシロップ剤等を挙げることが出来る。経口投与の場合、微晶
5 質セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ジカリウム、グリ
シンのような種々の賦形剤を、澱粉、好適にはとうもろこし、じゃがいもまたは
タピオカの澱粉、およびアルギン酸やある種のケイ酸複塩のような種々の崩壊剤、
およびポリビニルピロリドン、蔗糖、ゼラチン、アラビアゴムのような顆粒形成
結合剤と共に使用することができる。また、ステアリン酸マグネシウム、ラウリ
10 ル硫酸ナトリウム、タルク等の滑沢剤も錠剤形成に非常に有効であることが多い。
同種の固体組成物をゼラチンカプセルに充填して使用することもできる。これに
関連して好適な物質としてラクトースまたは乳糖の他、高分子量のポリエチレン
グリコールを挙げることができる。経口投与用として水性懸濁液および／または
15 エリキシルにしたい場合、活性成分を各種の甘味料または香味料、着色料または
染料と併用する他、必要であれば乳化剤および／または懸濁化剤も併用し、水、
エタノール、プロピレングリコール、グリセリン等、およびそれらを組み合わせ
た希釈剤と共に使用することができる。

非経口投与に適する製剤としては、例えば注射剤、坐剤等を挙げることが出来る。
非経口投与の場合、本発明の有効成分をゴマ油または落花生油のいずれかに
20 溶解するか、あるいはプロピレングリコール水溶液に溶解した溶液を使用するこ
とができる。水溶液は必要に応じて適宜に緩衝し（好適にはpH 8以上）、液体
希釈剤を等張にする。このような水溶液は静脈内注射に適し、油性溶液は関節内
注射、筋肉注射および皮下注射に適する。これらすべての溶液を無菌状態で製造
するには、当業者に周知の標準的な製薬技術で容易に達成することができる。さ
25 らに、本発明の有効成分は皮膚など局所的に投与することも可能である。この場
合は標準的な医薬慣行によりクリーム、ゼリー、ペースト、軟膏の形で局所投与
するのが望ましい。

本発明の神経因性疼痛治療剤の投与量は特に限定されず、疼痛の種類、患者の
年齢や症状、投与経路、治療の目的、併用薬剤の有無等の種々の条件に応じて適

切な投与量を選択することが可能である。本発明の神経因性疼痛治療剤の投与量（有効成分の量として）は、例えば、成人（例えば、体重 60 kg）1 日当たり 500 から 25000mg 程度、好ましくは 900 から 9000mg である。注射剤として投与する場合の投与量は、例えば、成人（例えば、体重 60 kg）1 日当たり 100
5 から 5000mg 程度、好ましくは 180 から 1800mg である。これらの 1 日投与量は複数回（例えば、2 回から 4 回）に分けて投与されても良い。

実 施 例

以下、本発明を実施例に基づいてより具体的に説明するが、本発明はこれら実
10 施例に何ら限定されるものではない。

（使用した実験材料及び一般的実験方法）

（1）モデル動物

実験動物として、6 週齢の雄性ラット（体重 172.5～207.9g）に、L5/L6 脊髄
15 神経に完全結紮を施し作製した疼痛過敏症モデルを用いた。

（2）群分け

機械刺激テストは、Dynamic Planter Aesthesiometer（37400、ウゴバジル社）、熱刺激テストは、足底熱刺激装置（Planter test 7370、ウゴバジル社）を用いて、モデル動物の足の疼痛閾値をそれぞれ測定し、各実験日の投与前に測定した疼痛閾値が均一になるように群分けした。なお、機械刺激では、モデル動物の足の疼痛閾値が 8.0g 以上の動物は試験から除外し、熱刺激では、モデル足の疼痛閾値が 10 秒以上の動物は試験から除外した。

（3）被験物質の調製

被験物質については、メノウ製乳鉢および乳棒を用いて、原末を粉砕したのち、
25 媒体である 0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）を徐々に加えて均一な懸濁液とした。投与液の濃度調整（0.06, 0.6 及び 6.0mg/ml 液）は、メスシリンダーあるいはメスフラスコを用いて行ない、調整はすべて用時とした。

（4）投与方法

披験物質は、脊髄への直接作用の確認を目的としているが、脳関門を通過することが確認されているため、簡易な投与方法である腹腔内投与とした。注射筒及び注射針を用いて、5ml/kg の容量で腹腔内に投与した。

5 実施例 1

(機械刺激方法)

疼痛過敏症モデルの雄性ラット (309.7~431.5g) を 1 群 5 匹使用。2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド (GW9662) 投与前と、投与後 30 分、60 分及び 90 分に最大圧力: 15.0g、最大圧力まで到達する時間: 20 秒に設定した刺激装置を用いて左足蹠の疼痛閾値を測定した。その結果を図 1 に示す。図中、「**」は Dunnett の多重検定法により $P<0.01$ で優位差があること、「*」は Dunnett の多重検定法により $P<0.05$ で優位差があることを示す (以下同様)。

図 1 に示すように、生理食塩液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が 5.4g を示したのに対し、GW9662 を投与した群では (a) 0.3mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 6.3g、(b) 3mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 9.0g、(c) 30mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 9.3g を示した。このように、GW9662 の投与は、3mg 及び 30mg の投与で疼痛閾値を有意に上昇させ、神経因性疼痛における鎮痛効果が確認された。

20 実施例 2

(熱刺激方法)

疼痛過敏症モデルの雄性ラット (351.8~463.0g) を 1 群 5 匹使用。GW9662 投与前と、投与後 30 分、60 分及び 90 分に熱刺激強度 35 に設定した足底熱刺激装置を用いて左足蹠の疼痛閾値を測定した。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示すように、生理食塩液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が 7.3 秒を示したのに対し、GW9662 を投与した群では、(a) 0.3mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 7.9 秒、(b) 3mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 8.7 秒、(c) 30mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 9.1 秒を示した。このように、GW9662 の投与は、30mg の投与で疼痛閾値を有意に上昇させ、神

経因性疼痛における鎮痛効果が確認された。

(考察)

上記実施例によって、P P A R拮抗薬が神経因性疼痛の治療に有効であることが明らかとなった。

5

産業上の利用可能性

以上述べたように、本発明のP P A R拮抗薬を含有する神経因性疼痛治療剤は、種々の原因による神経因性疼痛の症状を改善する作用を有するので、神経因性疼痛の治療に有効に用いることができる。

請求の範囲

1. ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体 (PPAR) 拮抗薬を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤。

5 2. 前記 PPAR 拮抗薬が PPAR γ 選択性拮抗薬である前記請求項 1 記載の神経因性疼痛治療剤。

3. 前記 PPAR γ 選択性拮抗薬が、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド、2-クロロ-5-ニトロ-N-4-ピリディニルベンズアミド、
10 2-[(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル) カルボニル] ベンゾイックアシッド、ビスフェノール A ジグリシジルエーテル、4-(5H-2, 3-(2, 5-ジメチル-2, 5-ヘキサノ)-5-メチル-8-ニトロジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-11-yl) ベンゾイックアシッド、PD068235 及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される前記請求項 2 記載の神経因性疼痛治療剤。

15 4. 前記 PPAR γ 選択性拮抗薬が、2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニルベンズアミド及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される前記請求項 2 記載の神経因性疼痛治療剤。

5. 神経因性疼痛が、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経痛、がん性疼痛、術後や外傷後の遷延痛、痛覚過敏、アロディニア、開胸術後痛、CRP
20 S、多発性硬化症による疼痛、AIDS、視床痛、脊髄障害による対麻痺性疼痛、無知覚性疼痛及び幻肢痛における神経因性疼痛から選択される一以上の症状である前記請求項 1～4 のいずれかに記載の神経因性疼痛治療剤。

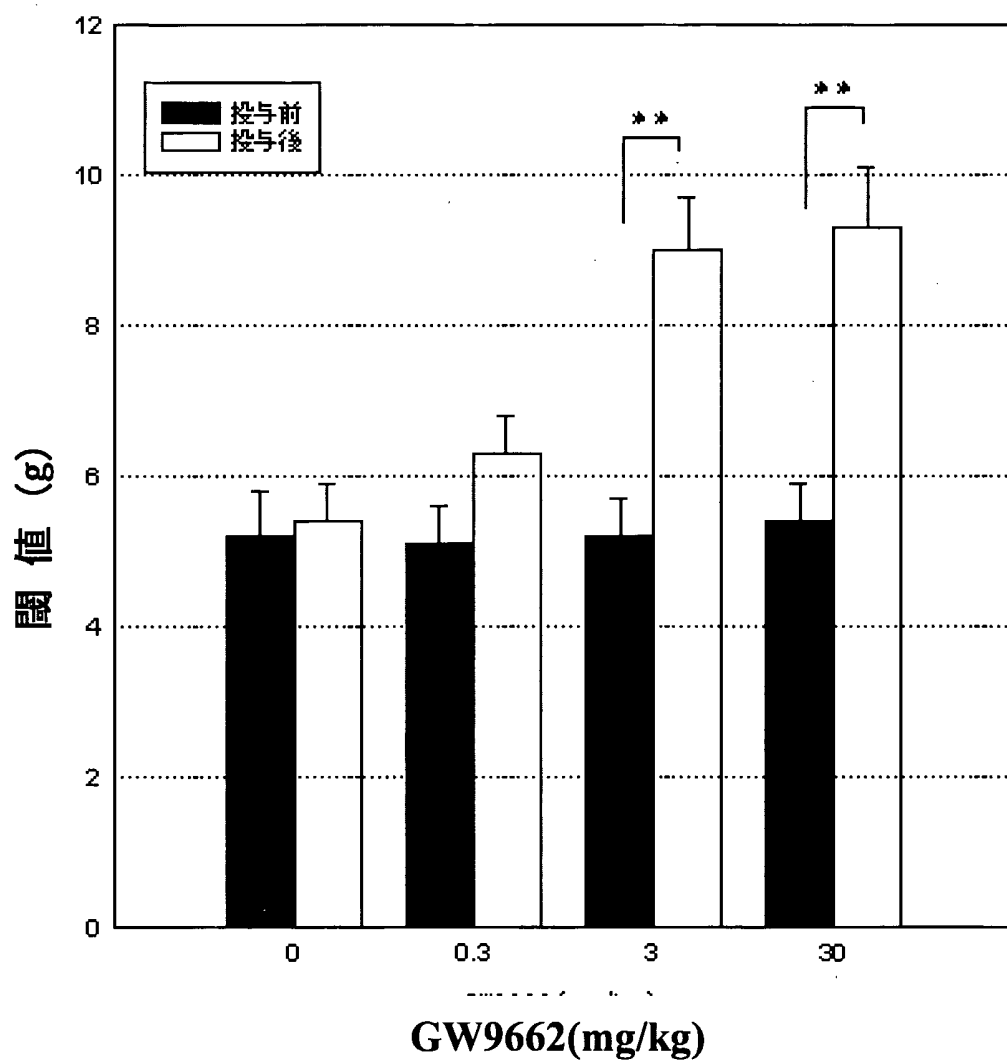
6. ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬及び薬学的に許容し得る担体を含有する神経因性疼痛治療のための医薬組成物。

25 7. ペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬の有効量を哺乳動物に投与して神経因性疼痛を治療する方法。

8. 神経因性疼痛治療剤の製造のためのペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬の使用。

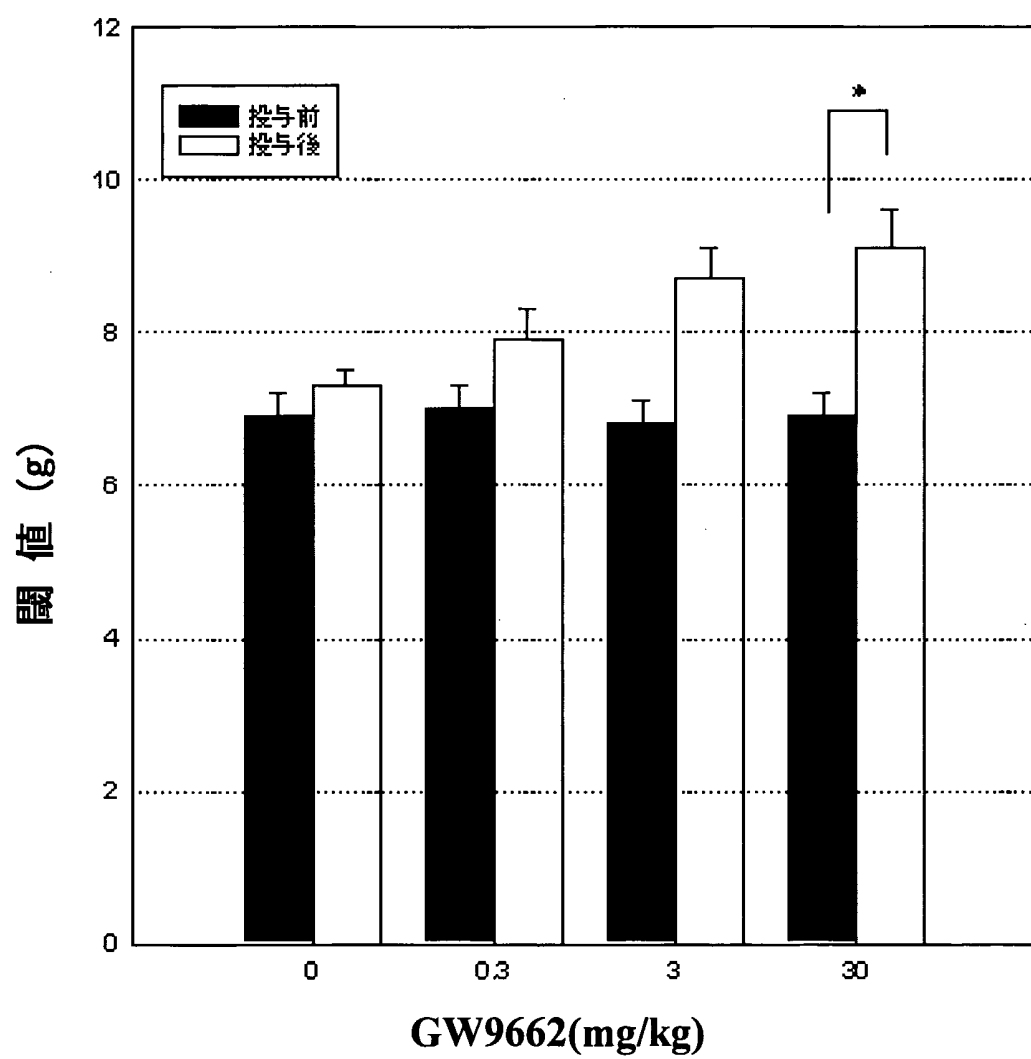
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00 (2006.01), **A61K31/167** (2006.01), **A61K31/192** (2006.01),
A61K31/336 (2006.01), **A61K31/427** (2006.01), **A61K31/4409** (2006.01),
A61K31/5513 (2006.01), **A61P25/04** (2006.01)

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)

A61K31/167, A61K31/192, A61K31/336, A61K31/427, A61K31/4409, A61K31/5513,
A61K45/00, A61P25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (DIALOG),
JAPICDOC (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), JST7580 (JOIS), JSTPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Benani, A. et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in rat spinal cord after peripheral noxious stimulation, Neuroscience Letters, 2004, Vol. 369, pages 59-63	1, 5, 6, 8
A	JP 2002-332266 A (SANKYO CO., LTD.), 22 November, 2002 (22.11.02), & WO 2001/83427 A1 & EP 1277729 A1 & US 2003/134859 A1	1-6, 8
A	JP 2004-537525 A (MERCK & CO., INC.), 16 December, 2004 (16.12.04), & WO 2002/100351 A2 & EP 1399151 A2 & US 2004/242459 A1	1-6, 8

☒ 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 application or patent 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
02 March, 2006 (02.03.06)

Date of mailing of the international search report
28 March, 2006 (28.03.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302778

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Seargent, J.M. et al., GW9662, a potent antagonist of PPARGamma, inhibits growth of breast tumour cells and promotes the anticancer effects of the PPARGamma agonist rosiglitazone, independently of PPARGamma activation, British Journal of Pharmacology, 2004, vol.143, pages 933-937	1-6, 8
P,A	Burstein, S. et al., PPAR- γ : A nuclear receptor with affinity for cannabinoids, Life Sciences, August 2005, Vol.77, pages 1674-1684	1-6, 8
P,A	Zhao, Y. et al., Angiotensin II induces peroxisome proliferator-activated receptor gamma in PC12W cells via angiotensin type 2 receptor activation, Journal of Neurochemistry, June 2005, Vol.94, pages 1395-1401	1-6, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302778

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention according to claim 7 relates to a method of treating neurogenic pain by using a peroxisome proliferator-activated receptor antagonist and thus pertains to methods for treatment of the human body by therapy. Therefore, it relates to a subject matter which this (continued to extra sheet)

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302778

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

Although claims 1 to 3, 5, 6 and 8 indicate that various peroxisome proliferator-activated receptor antagonists have the therapeutic effect on neurogenic pain, it is merely mentioned in Examples in the description that the compound specified in claim 4 exerts the therapeutic effect on neurogenic pain and no factor for understanding the results in the case of using peroxisome proliferator-activated receptor antagonists other than the above compound is presented therein. Accordingly, these claims are neither disclosed in the meaning within PCT Article 5 nor supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6. Even the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, these claims do not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6.

Since these inventions according to claims 1 to 3, 5, 6 and 8 are not sufficiently disclosed as discussed above, complete technical search was not conducted in preparing the international search report on the cases using compounds other than the compound that is specified in claim 4.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/167 (2006.01), A61K31/192 (2006.01), A61K31/336 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61K31/4409 (2006.01), A61K31/5513 (2006.01), A61P25/04 (2006.01)

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.Cl. A61K 31/167, A61K 31/192, A61K 31/336, A61K 31/427, A61K 31/4409, A61K 31/5513, A61K 45/00, A61P 25/04

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

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)

CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(DIALOG), JAPICDOC(JOIS), JMEDPlus(JOIS), JST7580(JOIS), JSTPlus(JOIS)

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
X	Benani, A. et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in rat spinal cord after peripheral noxious stimulation, Neuroscience Letters, 2004, Vol. 369, pp.59-63 Abstract, 第59頁左欄第1行~4行目, 第62頁右欄第3行~10行目	1, 5, 6, 8
A	JP 2002-332266 A (SANKYO CO LTD) 2002.11.22, & WO 2001/83427 A1 & EP 1277729 A1 & US 2003/134859 A1	1-6, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ 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

02.03.2006

国際調査報告の発送日

28.03.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
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)

八原 由美子

4C

3437

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
A	JP 2004-537525 A (MERCK & CO INC) 2004.12.16, & WO 2002/100351 A2 & EP 1399151 A2 & US 2004/242459 A1	1-6, 8
A	Seargent, J.M. et al., GW9662, a potent antagonist of PPARgamma, inhibits growth of breast tumour cells and promotes the anticancer effects of the PPARgamma agonist rosiglitazone, independently of PPARgamma activation, British Journal of Pharmacology, 2004, vol.143, pp.933-937	1-6, 8
P, A	Burstein, S. et al., PPAR- γ : A nuclear receptor with affinity for cannabinoids, Life Sciences, August 2005, Vol.77, pp.1674-1684	1-6, 8
P, A	Zhao, Y. et al., Angiotensin II induces peroxisome proliferator-activated receptor gamma in PC12W cells via angiotensin type 2 receptor activation, Journal of Neurochemistry, June 2005, Vol.94, pp.1395-1401	1-6, 8

第Ⅱ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（P C T 17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 7 は、この国際調査機関が調査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 7 に係る発明はペルオキシソーム増殖因子応答性拮抗薬を用いた神経因性疼痛を治療する方法であり、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
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 P C T 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Ⅲ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ので、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ので、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

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1-3, 5, 6, 8 は、さまざまなペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬が神経因性疼痛の治療作用を有することを包含するものであるが、明細書には実施例として請求の範囲 4 において特定される化合物が神経因性疼痛の治療作用を示すことが明示されているにとどまり、該化合物以外のペルオキシソーム増殖因子応答性受容体拮抗薬を用いた場合においても該結果を得るための手がかりが記載されていないから、PCT 第 5 条の意味での開示を欠き、また、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案しても PCT 第 6 条における明確性の要件を欠いている。

そして、請求の範囲 1-3, 5, 6, 8 に係る発明はこのように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、請求の範囲 4 で特定される化合物以外の化合物を用いたものについては完全な先行技術調査を行っていない。