

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 11 月 2 日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115304 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) C07J 7/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/309190
- (22) 国際出願日: 2006 年 4 月 26 日 (26.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-128032 2005 年 4 月 26 日 (26.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉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]; 〒1130034 東京都文京区湯島 1 丁目 5 番 4 5 号 Tokyo (JP).
- (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 Tokyo (JP).
- (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).
- (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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, 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.
- (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 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。

(54) Title: AGENT FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経因性疼痛治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide an agent for treating neuropathic pain which has an excellent therapeutic effect on neuropathic pain, which is an intractable disease. More particularly, it is intended to provide an agent for treating neuropathic pain containing a medicament having a glucocorticoid receptor-specific antagonism (particularly dexamethasone 21-mesylate) as an active ingredient, a pharmaceutical composition for treating neuropathic pain, a method of treating neuropathic pain using such a compound and the like.

(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、グルココルチコイド受容体特異的拮抗作用を有する薬剤（特にデキサメサゾン 21-メシレート）を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤、神経因性疼痛治療用医薬組成物、あるいはこれら化合物を用いる神経因性疼痛の治療方法などを提供する。

WO 2006/115304 A1

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 従来の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 of 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
- 20 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。

- 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。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
- 25 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、グルココルチコイドは、副腎皮質ホルモン（ステロイドホルモン）の中で最も重要な働きをもつと考えられており、その薬理作用として、糖、タンパク質、脂質代謝への作用のほか免疫抑制作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗ショック作用などがあり、グルココルチコイド活性を持つ薬物は臨床的に重要な薬剤である。それに対し抗グルココルチコイド活性を持つ薬物は、副腎皮質機能亢進症に対する治療薬として研究されている程度で、その有用性に関する検討はほとんど行なわれていない。プロゲステロン受容体拮抗薬である
- 10 ミフェプリストン（RU-486：Roussel Uclaf, Paris（米国特許第 4,386,085号：特許文献1））は初期の妊娠を終わらせる抗プロゲスタゲンとして用いられ注目を集めている。最近、モデルマウスを用いた実験でミフェプリストンが神経因性疼痛に効果があることが報告されている（J. Neurosci. 24: 8595-8605（2004）, J. Neurosci. 25: 488-495（2005）：非特許文献1）。

15

発明の開示

- 上記のように神経因性疼痛の治療剤に関する研究は種々行われているが、神経因性疼痛に有効な薬剤は未だ知られていないのが現状である。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
- 20 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、抗グルココルチコイド活性を有する化合物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
- 25 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）グルココルチコイド受容体特異的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）前記グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬が1，4-プレグナジエン-9 α -フルオロ-16 α -メチル-11 β ，17，21-トリオール-3，

20—ジオン21—メタンスルホネート（デキサメサゾン21—メシレイト）である上記（1）記載の神経因性疼痛治療剤。

- （3）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）又は（2）に記載の神経因性疼痛治療剤。

（4）グルコルチコイド受容体特異的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。

- 10 （5）グルコルチコイド受容体特異的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。

（6）神経因性疼痛治療剤の製造のためのグルコルチコイド受容体特異的拮抗薬の使用。

- 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、神経損傷により神経因性疼痛を起こしたラットにデキサメサゾン21—メシレイトを腹腔内投与し、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、神経損傷により神経因性疼痛を起こしたラットにデキサメサゾン21—メシレイトを腹腔内投与し、熱刺激に対する痛覚閾値の変化を示した図である。

- 25 図3は、比較実施例1の実験結果を示す図であって、神経損傷により神経因性疼痛を起こしたラットにミフェプリストンを腹腔内投与し、機械刺激に対する痛覚閾値の変化を示した図である。

図4は、比較実施例2の実験結果を示す図であって、神経損傷により神経因性疼痛を起こしたラットにミフェプリストンを腹腔内投与し、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 本発明は、グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤、グルココルチコイド受容体特異的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のための医薬組成物、グルココルチコイド受容体特異的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。
- 10 最近、神経因性疼痛モデルにおいて抗グルココルチコイド活性と抗プロゲステロン活性をともに有するミフェプリストンが神経因性疼痛モデルマウスを用いた実験で神経因性疼痛に対し鎮痛作用を有することが報告された (J. Neurosci. 24: 8595-8605 (2004), J. Neurosci. 25: 488-495 (2005))。しかしながら鎮痛作用が抗グルココルチコイド活性に基づくものなのか、抗プロ
- 15 ゲステロン活性に基づくものなのかに関しては不明であった。本発明者は、グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬を用いることにより、抗グルココルチコイド作用が神経因性疼痛に対して鎮痛効果があることを初めて見出したものである。

- 20 抗グルココルチコイド活性は公知の手法、例えば、J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Volume 92, Issue 5, December 2004, Pages 345-356 に記載の方法によって確認することができる。

- 25 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（デキサメサゾン 21-メシレート等）と医薬の調製において用いられる担体等の添加物を含有する組成物を意味する。

本発明において用いられるグルココルチコイド受容体特異的拮抗作用を有す

る化合物は、特に限定されないが、好ましくはデキサメサゾン 21-メシレイ
ト（1, 4-プレグナジエン-9 α -フルオロ-16 α -メチル-11 β , 1
7, 21-トリオール-3, 20-ジオン 21-メタンスルホンネート）及び
それらの薬学的に許容し得る塩等が挙げられる。これらはいずれも公知であり、
5 この中で特に好ましい抗グルココルチコイド活性を有する化合物はデキサメサ
ゾン 21-メシレイトである。デキサメサゾン 21-メシレイトは公知であり、
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:7953 (200
3) などの文献を参照することができる。また、デキサメサゾン 21-メシレ
イトは、例えば、ステラロイド社（New Port RI, USA）より入手
10 可能であり、同社のホームページにて、その化学構造、物理化学的性状等を確認
することができる（<http://www.steraloids.com/products/P/P518.html>）。

なお、本明細書中、「グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬」という用語
は、グルココルチコイド受容体に特異的な拮抗作用を有する化合物として公知
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
15 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
20 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
25 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グルココルチコイド受容体特異的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グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬は、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）、液体希釈剤をまず等張にする必要がある。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
- 10 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
- 15 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は、例えば、成人（例えば、体重60kg）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60kg）1日当たり100から
- 20 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
- 25 実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週齢の雄性ラットに、L5/L6脊髄神経に完全結紮を施し作製した神経因性疼痛モデルを用いた。

(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前臨床パッケージ Version5.0 (SAS インスティテュートジャパン) を用いて群分けした。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、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

- 被験物質は、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。

実施例 1

- 20 (デキサメサゾン 21-メシレイト・機械刺激方法)

- 神経因性疼痛モデルの雄性ラット (311.7~409.9g) を 1 群で 5 匹使用し、デキサメサゾン 21-メシレイト投与前と、投与後 30 分、60 分及び 90 分に、最大圧力を 15.0g、最大圧力までに到達する時間を 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、0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が 5.5g を示したのに対し、デキサメサゾン 21-メシレイトを投与した群では、(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 8.7g、(c) 30mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 10.0g を示した。このようにデキサメサゾン 21-メシレイトの投与は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。上記の神経
- 5 因性疼痛モデルでは、通常痛みと感じられない触刺激を痛みとして感じる異痛（アロディニア）が起こり疼痛閾値は顕著に低下するが、デキサメサゾン 21-メシレイトの腹腔内投与は疼痛閾値を用量依存的に上昇させ、アロディニアを改善することが確認された。

10 実施例 2

（デキサメサゾン 21-メシレイト・熱刺激方法）

- 神経因性疼痛モデルの雄性ラット（276.6～446.7g）を 1 群で 5 匹使用し、デキサメサゾン 21-メシレイト投与前と、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。
- 15 その結果を図 2 に示す。

- 図 2 に示すように、0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）水溶液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が 7.7 秒を示したのに対し、デキサメサゾン 21-メシレイトを投与した群では、(a) 0.3mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 7.3 秒、(b) 3mg/kg 投与の場合、
- 20 投与後の最大閾値が 9.9 秒、(c) 30mg/kg 投与の場合、投与後の最大閾値が 10.7 秒を示した。

この結果、実施例 1 と同様、デキサメサゾン 21-メシレイトの投与は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。

25 比較例 1

（ミフェプリストン検討・機械刺激方法）

神経因性疼痛モデルの雄性ラット（262.5～315.2g）を 1 群で 5 匹使用した。ミフェプリストン投与前と、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3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3に示すように、0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）水溶液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が5.2gを示したのに対し、ミフェプリストンを投与した群では（a）0.3mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が6.0g、（b）3mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が9.3g、（c）30mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が10.3gを示した。このように、ミフェプリストンの投与は、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。

比較例2

（ミフェプリストン検討・熱刺激方法）

神経因性疼痛モデルの雄性ラット（284.2～380.9g）を1群で5匹使用した。ミフェプリストン投与前と、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4に示す。

図4に示すように、0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）水溶液を投与した対照群では、投与後の最大疼痛閾値が7.0秒を示したのに対し、ミフェプリストンを投与した群では、（a）0.3mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が7.5秒、（b）3mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が10.6秒、（c）30mg/kg投与の場合、投与後の最大閾値が11.6秒を示した。このように、ミフェプリストンの投与は、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。

（考察）

上記実施例によって、グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬を有する化合物を有効成分として含有する神経因性疼痛治療剤が神経因性疼痛の治療に有効であることを明らかにした。

産業上の利用可能性

以上述べたように、本発明のグルココルチコイド受容体特異的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. グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬を有効成分として含有する神経
- 5 因性疼痛治療剤。
2. 前記グルココルチコイド受容体特異的拮抗薬が1, 4-プレグナジエン-9 α -フルオロ-16 α -メチル-11 β , 17, 21-トリオール-3, 20-ジオン21-メタンスルホネートである前記請求項1記載の神経因性疼痛治療剤。
- 10 3. 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前記請求項1又は2に記載の神経因性疼痛治療剤。
- 15 4. グルココルチコイド受容体特異的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。
5. グルココルチコイド受容体特異的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。
6. 神経因性疼痛治療剤の製造のためのグルココルチコイド受容体特異的拮抗
- 20 薬の使用。

図1

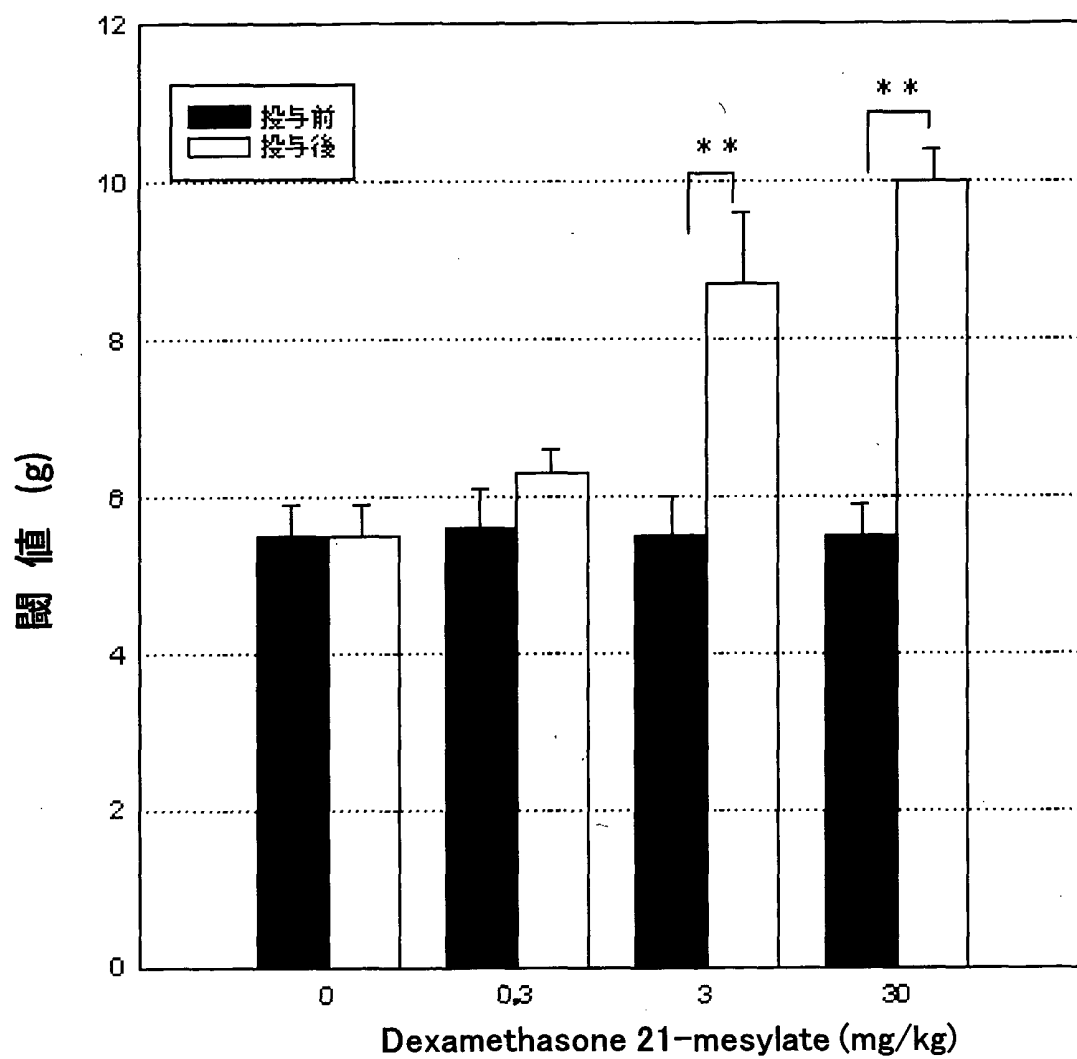


図2

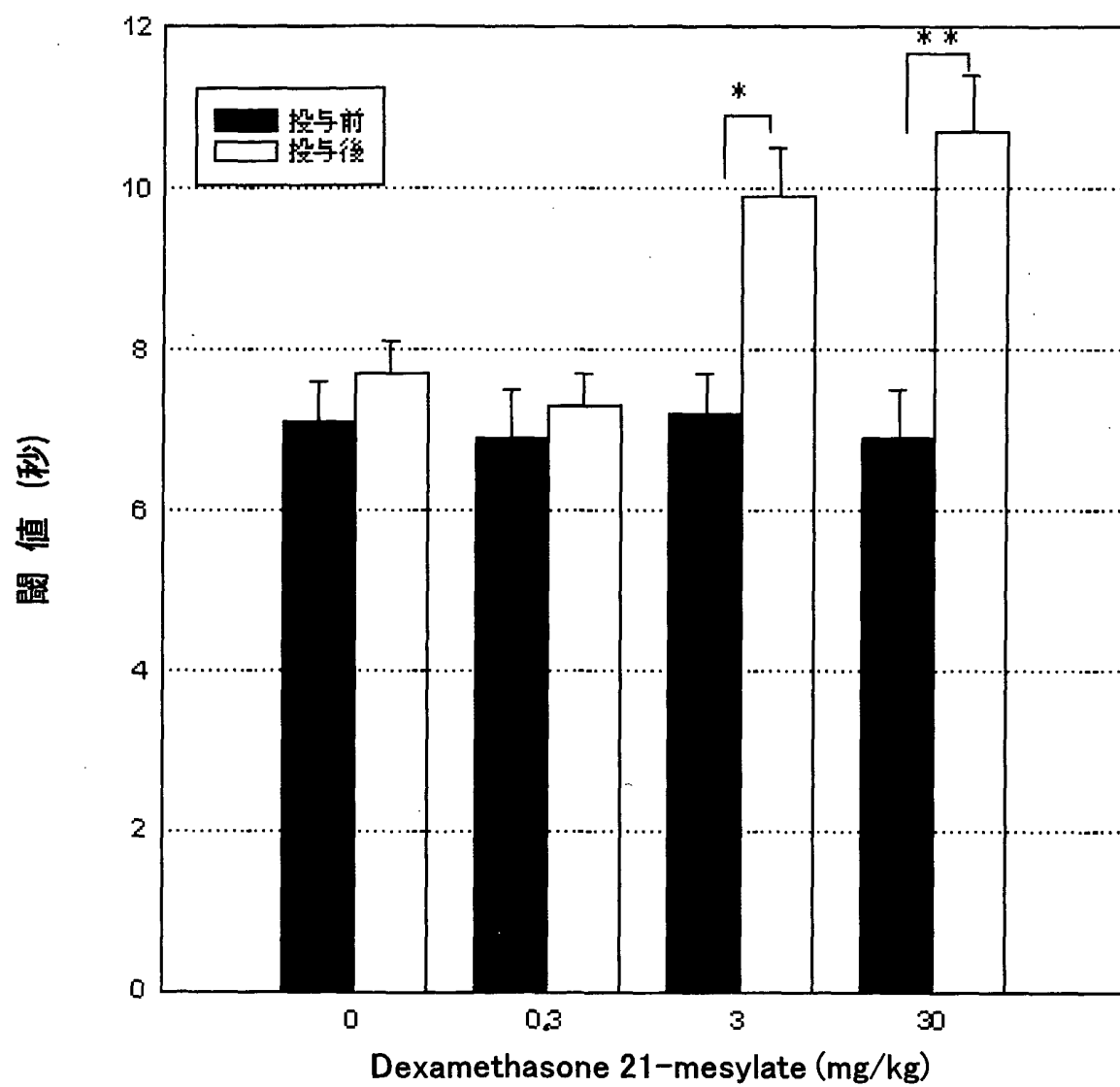


図3

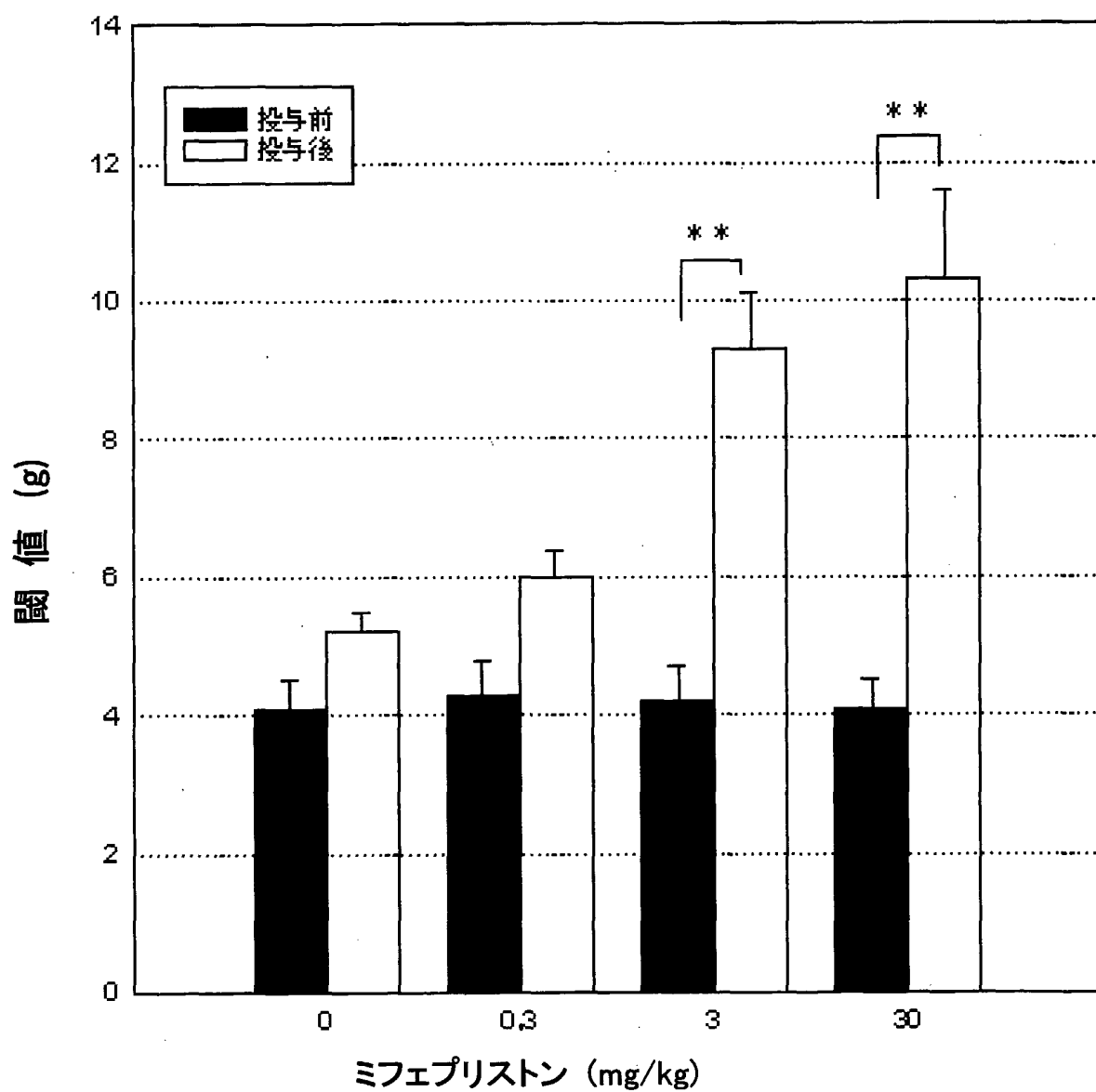
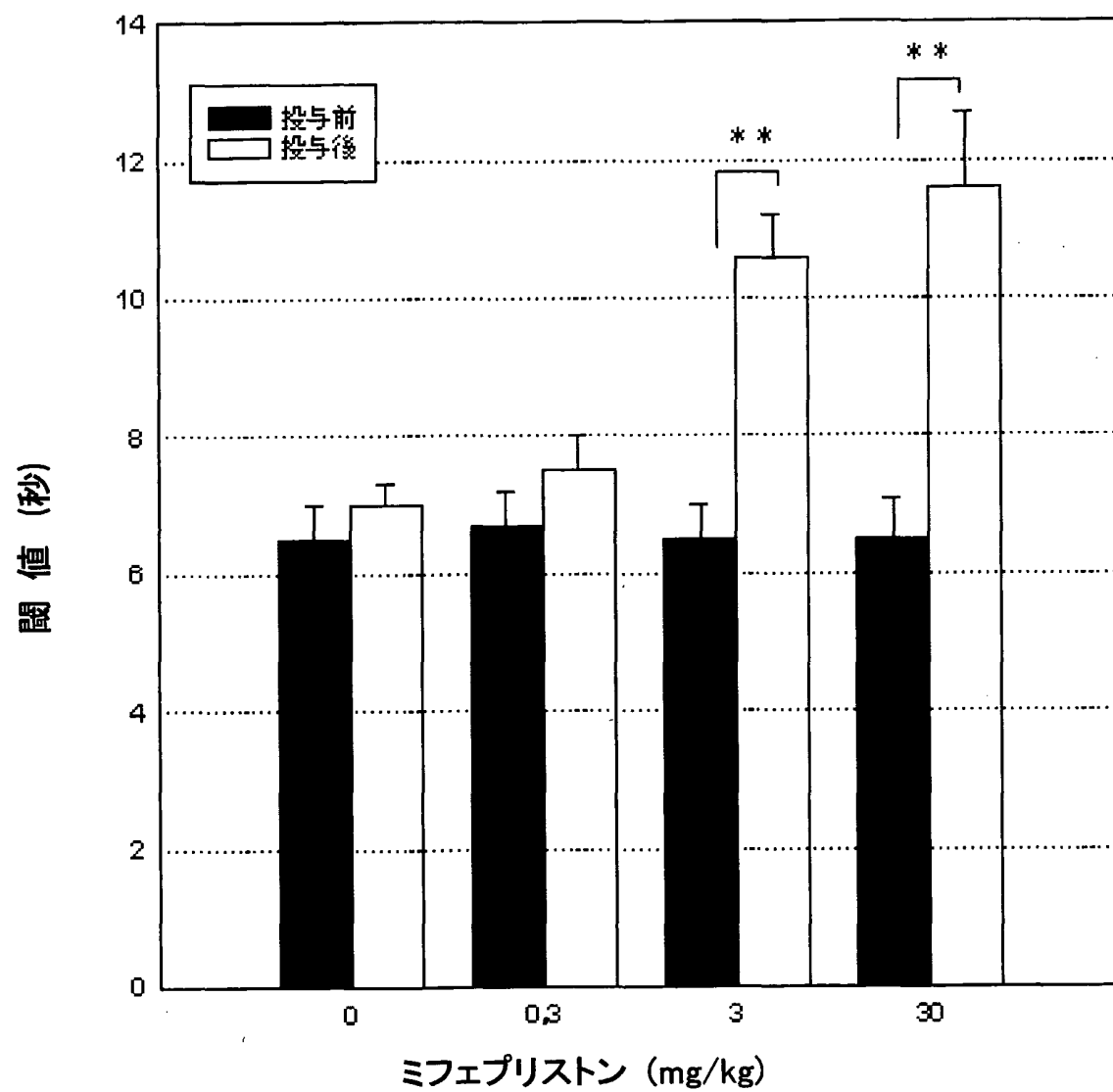


図4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/00 (2006.01) i, A61K31/573 (2006.01) i, A61P25/04 (2006.01) i, C07J7/00 (2006.01) i 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) A61K45/00, A61K31/573, A61P25/04, C07J7/00 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) MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WANG, S. <i>et al.</i> , Expression of Central Glucocorticoid Receptors after Peripheral Nerve Injury Contributes to Neuropathic Pain Behaviors in Rats, Journal of Neuroscience, 2004, Vol.24, No.39, pages 8595 to 8605, full text, particularly, abstract, lines 1 to 13	1, 3, 4, 6 2
X Y	WANG, S. <i>et al.</i> , Central Glucocorticoid Receptors Modulate the Expression and Function of Spinal NMDA Receptors after Peripheral Nerve Injury, Journal of Neuroscience, January 2005, Vol.25, No.2, pages 488 to 495, full text, particularly, page 492, left column, lines 1 to 18	1, 3, 4, 6 2
☒ 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 21 July, 2006 (21.07.06)		Date of mailing of the international search report 01 August, 2006 (01.08.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309190

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CAPASSO, A. <i>et al.</i> , Central Interaction of Dexamethasone and RU-38486 on Morphine Antinociception in Mice, Life Science, 1992, Vol.51, No.14, pp.PL139-143, full text, particularly, abstract, lines 1 to 8, page PL141, lines 1 to 2, Fig. 1	1, 3, 4, 6 2
X Y	PIERETTI, S. <i>et al.</i> , The Interaction of Peripherally and Centrally Administered Dexamethasone and RU 38486 on Morphine Analgesia in Mice, General Pharmacology, 1991, Vol.22, No.5, pages 929 to 933, full text, particularly, abstract, lines 1 to 10, page 932, lines 14 to 23, Fig. 3	1, 3, 4, 6 2
X Y	CAPASSO, A. <i>et al.</i> , Clonidine-Induced Antinociception and Locomotor Hypoactivity are Reduced by Dexamethasone in Mice, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, Vol.53, No.3, pages 351 to 360, full text, particularly, table 2	1, 3, 4, 6 2
Y	KUROKAWA, R. <i>et al.</i> , Nonactivated and Activated Glucocorticoid Receptor Complexes from Human Salivary Gland Adenocarcinoma Cell Line, Biochimica et Biophysica Acta, 1988, Vol.970, No.3, pages 292 to 304, full text, particularly, abstract, lines 17 to 19, page 30, right column, line 35 to page 302, line 16	2
Y	SCHEIBLE, P.P. <i>et al.</i> , Analysis of the Glucocorticoid Antagonist Action of Dexamethasone 21-Mesylate in HeLa S3 Cells, Journal of Steroid Biochemistry, 1987, Vol.26, No.2, pages 181 to 187, full text, particularly, Summary, page 183, right column, lines 3 to 17	2
Y	RICHARD-FOY, H. <i>et al.</i> , Mechanism of Dexamethasone 21-Mesylate Antiglucocorticoid Action: II. Receptor-Antiglucocorticoid Complexes Do Not Interact Productively with Mouse Mammary Tumor Virus Long Terminal Repeat Chromatin, Molecular Endocrinology, 1987, Vol.1, No.9, pages 659 to 665, full text, particularly, page 659, left column, lines 8 to 10, Figs. 1, 3	2
P, X	WO 2005/092306 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.), 06 October, 2005 (06.10.05), Full text; particularly, page 2, line 27 to page 4, line 19 (Family: none)	1, 3, 4, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309190

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.: 5

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

The invention as set forth in claim 5 involves a method for treating human neuropathic pain and pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, (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/JP2006/309190

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

under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

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)i, A61K31/573(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, C07J7/00(2006.01)i			
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. A61K45/00, A61K31/573, A61P25/04, C07J7/00			
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） MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
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 Y	WANG, S. <i>et al</i> , Expression of Central Glucocorticoid Receptors after Peripheral Nerve Injury Contributes to Neuropathic Pain Behaviors in Rats, Journal of Neuroscience, 2004, Vol.24, No.39, pp.8595-8605 全文, 特に, Abstract 第1-13行	1, 3, 4, 6 2	
☒ 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 21.07.2006		国際調査報告の発送日 01.08.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 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） 新留 素子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 3645

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（PCT 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 5 は、この国際調査機関が調査を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5に係る発明は、人の神経因性疼痛を治療する方法を包含しており、治療による人体の処理方法に関するものであるから、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査を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PCT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ころ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。

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
X Y	WANG, S. <i>et al</i> , Central Glucocorticoid Receptors Modulate the Expression and Function of Spinal NMDA Receptors after Peripheral Nerve Injury, Journal of Neuroscience, January 2005, Vol. 25, No. 2, pp. 488-495 全文, 特に, 第 492 頁左欄第 1-18 行	1, 3, 4, 6 2
X Y	CAPASSO, A. <i>et al</i> , Central Interaction of Dexamethasone and RU-38486 on Morphine Antinociception in Mice, Life Science, 1992, Vol. 51, No. 14, pp. PL139-143 全文, 特に, Abstract 第 1-8 行、第 PL141 頁第 1-2 行、Fig. 1	1, 3, 4, 6 2
X Y	PIERETTI, S. <i>et al</i> , The Interaction of Peripherally and Centrally Administered Dexamethasone and RU 38486 on Morphine Analgesia in Mice, General Pharmacology, 1991, Vol. 22, No. 5, pp. 929-933 全文, 特に, Abstract 第 1-10 行、第 932 頁第 14-23 行、Fig. 3	1, 3, 4, 6 2
X Y	CAPASSO, A. <i>et al</i> , Clonidine-Induced Antinociception and Locomotor Hypoactivity are Reduced by Dexamethasone in Mice, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, Vol. 53, No. 3, pp. 351-360 全文, 特に, Table 2	1, 3, 4, 6 2
Y	KUROKAWA, R. <i>et al</i> , Nonactivated and Activated Glucocorticoid Receptor Complexes from Human Salivary Gland Adenocarcinoma Cell Line, Biochimica et Biophysica Acta, 1988, Vol. 970, No. 3, pp. 292-304 全文, 特に, Abstract 第 17-19 行、第 301 頁右欄第 35 行-第 302 頁 第 16 行	2
Y	SCHEIBLE, P. P. <i>et al</i> , Analysis of the Glucocorticoid Antagonist Action of Dexamethasone 21-Mesylate in HeLa S3 Cells, Journal of Steroid Biochemistry, 1987, Vol. 26, No. 2, pp. 181-187 全文, 特に, Summary、第 183 頁右欄第 3-17 行	2
Y	RICHARD-FOY, H. <i>et al</i> , Mechanism of Dexamethasone 21-Mesylate Antigluocorticoid Action: II. Receptor-Antigluocorticoid Complexes Do Not Interact Productively with Mouse Mammary Tumor Virus Long Terminal Repeat Chromatin, Molecular Endocrinology, 1987, Vol. 1, No. 9, pp. 659-665 全文, 特に, 第 659 頁左欄第 8-10 行、Fig. 1, 3	2

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
PX	WO 2005/092306 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2005. 10. 06, 全文, 特に, 第 2 頁第 27-第 4 頁第 19 行 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 6