

PCT

特許協力条約に基づいて公開



(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/415, 31/435	A1	(11) 国 WO 9609069A1 (43) 国際公開日 1996年3月28日 (28.03.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01745 (22) 国際出願日 1995年8月31日 (31.08.95) (30) 優先権データ 特願平6/251521 1994年9月19日 (19.09.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 野村和彦(NOMURA, Kazuhiko)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市緑ヶ丘29-7 Ibaraki, (JP) 山口 勇(YAMAGUCHI, Isamu)[JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市緑台3-1-32 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 吉川俊雄(YOSHIKAWA, Toshio) 〒534 大阪府大阪市都島区東野田町1丁目21番14号 ニュー若杉ビル8階 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : NOVEL MEDICINAL USE OF 5HT₃ ANTAGONIST (54) 発明の名称 5HT ₃ 拮抗剤の新規医薬用途 (57) Abstract An impotence remedy containing a 5HT ₃ antagonist as the active ingredient.		

(57) 要約

5 H T₃ 拮抗剤を有効成分として含有するインポテンス治療剤。

情報としての用途のみ

P C Tに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にP C T加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャード
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
		LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

- 1 -

明 細 書

5HT₃拮抗剤の新規医薬用途

5 技術分野

本発明は、5HT₃拮抗剤を有効成分として含有するインポテンスの治療剤に関するものであり、医薬の分野において有用である。

背景技術

10 5HT受容体は5HT₁、5HT₂、5HT₃、5HT₄、5HT₅、5HT₆および5HT₇のサブタイプに分類される(D. Hoyer et al, Pharmacol Rev 1994 in press, P. P. A. Humphrey et al, Trends pharmacol Sci 14, 233 (1993))。

15 5HT₁は主に平滑筋、皮質、海馬、腹側脊髄、基底核等に存在し、神経系の抑制、心血管系への作用(血圧低下、頻脈、血管平滑筋の拡張と収縮)等に関与する受容体であり、

5HT₂は主に平滑筋、大脳皮質運動領域等に存在し、運動神経の脱分極、体温調節、高血圧および血管収縮、消化管、気管、膀胱の平滑筋の収縮等に関与
20 する受容体であり、

また5HT₃は主に中枢と末梢神経、ヒトの大脳皮質等に存在し、嘔吐、偏頭痛の発作等に関与する受容体であることが報告されている。(A. H. Dickenson の5-HTの総説書)

インポテンスの治療は、临床上重要な課題である。パパベリンやPGE₁等を陰
25 茎海綿体に直接注射する治療法があるが、望ましくない副作用の存在や、投与方法自体の問題から、経口治療剤が望まれている。しかし、現在までのところ、インポテンスの治療に評価された経口剤は、不十分な効力、使用者の安全性、望ましくない副作用の存在等の理由から、インポテンスを治療するには不十分であることがわかっている。

- 2 -

5HT (セロトニン) は性行動に関与していることは知られている
(Gessa GL, Tangliamonte A, In Sexual
Behavior, Pharmacology and
Biochemistry,
5 edited by Sandler Mand, Gessa GL, New
York; Raven Press (1975))。しかし、5HT₃ 受容体と
性行動との関与については正常動物(ストレス非負荷)の性行動に対して5HT₃
拮抗剤が無影響であったということが知られているのみである
(Stoessl AJ et al, Brain Res. 517, 111
10 (1990)、Tanco SA et al, Experimentia
49, 238 (1991))。

本発明の目的は、インポテンスの治療に有用な新規薬剤を提供することである。

発明の開示

15 本発明の発明者らは、5HT₃ 拮抗剤がインポテンスの治療に有効であるとの
新たな知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は5HT₃ 拮抗剤を有効成分として含有するインポテンスの
治療剤である。

本発明において5HT₃ 拮抗剤とは、5HT₃ 受容体(例えばマウスの腹側
20 脊髄に存在する受容体)および5HT₂受容体(例えばヒトの平滑筋に存在する受
容体)等に対する拮抗作用に比較して、5HT₃ 受容体(例えばヒトの脳皮質
に存在する受容体)に対する拮抗作用が強い薬物を意味し、本発明においては受
容体アンタゴニストを、拮抗剤と略称する。

5HT₃ 拮抗剤の好ましい例としては、endo-1H-インドール-3-カル
25 ルボン酸 8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル エ
ステル(略称Tropisetron)、endo-3, 5-ジクロロ安息香酸
8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル エステル
(略称Bemesetron)、1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-9-メチル-
3-[(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-4H-カルバ

- 3 -

ゾール-4-オン・塩酸塩 2水和物（略称Ondansetron）、
endo-1-メチル-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノ
ナ-3-イル）-1H-インダゾール-3-カルボキサミド（略称
Granisetron）、（R）-5-〔（1-メチル-3-インドリル）カ
5 ルボニル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾ
ール・塩酸塩（略称YM-060）、（+）-8, 9-ジヒドロ-10-メチル
7-〔（5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）メチル〕ピリド[1, 2
-a]インドール-6（7H）-オン・塩酸塩（略称FK1052）、（+）-
3, 4-ジヒドロ-5-メチル-2-〔1-（5-メチル-1H-イミダゾール
10 -4-イル）エチル〕ピリミド[1, 6-a]インドール-1（2H）-オン・
塩酸塩（略称FR）などが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、公
知のあるいは新規な5HT₃拮抗剤を本発明において使用することができる。例
えば、下記の公報に記載された化合物が公知である。ヨーロッパ特許公開
0189002A、ヨーロッパ特許公開067770A、ヨーロッパ特許公開
15 0191562A、ヨーロッパ特許公開0200444A、ヨーロッパ特許公開
0381422A、ヨーロッパ特許公開0361317A、ヨーロッパ特許公開
0420086A。

5HT₃拮抗剤は医薬的に許容される塩を含有することができる。医薬的に許
容される塩は慣用の無毒性塩であり、無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸
20 塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ
酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン
酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例
えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウ
ム塩等）、アミノ酸との塩（アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩
25 等）等が挙げられる。

5HT₃拮抗剤として例示した上記の公知化合物は上記文献に記載の方法または慣用の方法により製造することができる。

なお、5HT₃拮抗剤に不斉炭素原子による立体異性体が存在する場合、各々の立体異性体およびそれらの混合物も本発明における5HT₃拮抗剤に包含され

る。

5 H T。拮抗剤は、カプセル剤、マイクロカプセル剤、軟カプセル剤、錠剤、
顆粒剤、散剤、粉末、トローチ剤、丸剤、軟膏、乳剤、座剤、注射剤、液剤、懸
濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、リモナーデ剤等の慣用の医薬製剤の形で、経
5 口、非経口（静脈内、皮下および筋肉内注射を含む）または外用（局所）投与す
ることができるが経口投与が望ましい。

上記の医薬製剤は、例えばスクロース、デンプン、マンニット、ソルビット、
ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシ
ウム等の賦形剤、例えばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセル
10 ロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリ
コール、スクロース、デンプン等の結合剤、例えばデンプン、カルボキシメチル
セルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシ
ウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、エア
ロシル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、例えばクエン酸、メント
15 ール、グリシン、オレンジ末等の矯味剤、例えば安息香酸ナトリウム、重亜硫酸
ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、
クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定化剤、例えばメチルセルロース、ポリビニル
ピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁化剤、例えばヒドロキシプロピ
ルメチルセルロース等の分散剤、例えば水等の希釈剤、例えばカカオバター、白
20 色ワセリン、ポリエチレングリコール等の基材ワックスのような製剤化に慣用の
有機または無機の各種担体を用いる常法によって製造することができる。医薬製
剤中の有効成分の量は、所望の治療効果を生じるに足りる量であればよく、例え
ば経口または非経口投与で $0.001 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1 \text{mg}/\text{kg}$ である。

5 H T。拮抗剤は通常、単位投与量 $0.05 \mu\text{g}/\text{個体} \sim 50 \text{mg}/\text{個体}$ を 1
25 日当たり 1～4 回投与することができる。しかしながら、上記の投与量は患者の年
齢、体重、症状または投与法によって適宜増減してもよい。

実施例

以下、試験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明
はこれらに限定されるものではない。

試験例

雄性マウスにおける社会心理的ストレスによる性行動障害に及ぼす改善効果

(1) 試験方法

ICR系雄性マウスを性成熟（8週令）後より4週間にわたって隔離単独飼育
5 を行った。その後、発情中の雌性マウスと遭遇させて、性行動の発現を10分間
観察した。実験は、微弱な赤色光下にて暗期に行った。対照群は、4週間集団飼
育した動物を用いた。薬物の投与は、行動観察の1時間前に経口で行った。隔離
飼育の0 μ g / kg 投与群には、溶媒（蒸留水または0.5%メチルセルロース
溶液）のみを投与した。観察時間内に見られた性行動の頻度（回数）を測定し
10 た。

(2) 試験化合物

Tropisetron、Bemesetron、Granisetron、
Ondansetron、YM-060およびFK1052。

(3) 試験結果

15 ストレスによる性行動障害に及ぼす6種の5HT₂拮抗剤の性行動改善作用結
果を表1に示す。

【表1】

性行動障害モデルに対する改善効果

20

25

- 6 -

10 分間の発現回数 (回) : 平均値 ± 標準誤差 [発現率 (%)]			
群 (例数)		* mounting	intromission
5	対照群 (16)	6.12 ± 1.07 [94]	6.31 ± 1.87 [94 ^a]
	Tropisetron		
	0 μg/kg (16)	2.25 ± 0.50 ^b [75]	1.25 ± 0.39 ^a [50]
	0.1 μg/kg (8)	3.88 ± 1.09 [75]	2.38 ± 0.91 [75]
	1 μg/kg (8)	6.00 ± 1.31 [88]	4.88 ± 1.29 [88]
10	10 μg/kg (16)	7.19 ± 1.45 ^a [88]	6.06 ± 1.19 ^a [88]
15	対照群 (8)	5.75 ± 0.73 [100]	3.75 ± 1.00 [88]
	Bemesetron		
	0 μg/kg (8)	1.88 ± 0.74 ^b [63]	1.25 ± 0.53 ^a [63]
	1 μg/kg (8)	4.88 ± 0.95 [100]	3.12 ± 0.67 [88]

20

25

- 7 -

	対象群 (10)	5.80 ± 1.47 [70]	4.80 ± 1.40 [70]
	Granisetron		
5	0 μ g/kg (10)	1.30 ± 0.60^a [40]	0.90 ± 0.43^a [40]
	0.1 μ g/kg (10)	3.30 ± 1.07 [60]	2.80 ± 0.96 [60]
	1 μ g/kg (10)	4.90 ± 1.67 [60]	3.60 ± 1.20 [60]
	10 μ g/kg (10)	4.70 ± 1.62 [80]	5.20 ± 2.09 [60]
10	100 μ g/kg (10)	6.20 ± 1.22 [100 ^a]	3.20 ± 0.74 [80]
	対照群 (10)	5.70 ± 0.93 [100]	4.50 ± 1.00 [90]
	Ondansetron		
15	0 μ g/kg (10)	2.70 ± 0.92^a [70]	1.90 ± 0.66^a [60]
	1 μ g/kg (10)	4.80 ± 1.03 [80]	3.40 ± 0.99 [70]
	10 μ g/kg (10)	5.60 ± 2.37 [60]	4.30 ± 1.71 [50]
	100 μ g/kg (10)	6.00 ± 0.70 [100]	4.80 ± 1.38 [100 ^a]
20			

25

- 8 -

5	対照群 (12)	6.36 ± 0.182 [100]	5.91 ± 1.16 [100 ^a]
	YM - 060		
	0 μg/kg (12)	2.91 ± 1.00 [64]	1.73 ± 0.56 ^b [55]
	0.01 μg/kg (12)	3.55 ± 0.64 [91]	3.27 ± 0.69 [91]
	0.1 μg/kg (12)	3.09 ± 0.86 [73]	2.09 ± 0.62 [64]
	1 μg/kg (12)	4.82 ± 1.30 [82]	4.00 ± 1.05 [82]
	10 μg/kg (12)	6.00 ± 1.67 [91]	3.73 ± 1.03 [82]
10			
15	対照群 (10)	6.90 ± 0.97 [100]	5.30 ± 1.07 [100 ^a]
	FK1052		
	0 μg/kg (10)	2.20 ± 0.71 ^b [70]	1.30 ± 0.45 ^b [60]
	0.1 μg/kg (10)	3.80 ± 0.83 [90]	2.90 ± 0.75 [80]
	1 μg/kg (10)	6.10 ± 1.77 [90]	4.00 ± 1.41 [70]
20	10 μg/kg (10)	5.70 ± 1.18 [100]	4.40 ± 1.48 [80]
25	^a P < 0.05, ^b P < 0.01 vs 対照群 (Student's t - test)		
	^a P < 0.01 vs 0 μg/kg (Dunnett's test)		
	^a P < 0.05, ^b P < 0.01 vs 0 μg/kg (Fisher's exact probability test)		
	* mounting (乗駕行動), intromission (挿入行動)		

隔離単独飼育は、一切の社会的刺激を剥奪することから、社会心理的ストレスの代表的負荷方法として既に確立されているものである。表1より明らかなように隔離飼育により、2種の性行動すなわち、mounting (乗駕行動)・

- 9 -

intromission（挿入行動）は、集団飼育した対照群に比べて有意に抑制された。6種の5HT₂拮抗剤はいずれも、マウスのストレスによる性行動障害を改善した。従って5HT₂拮抗剤はいずれもストレスによる身体的症状、例えば、インポテンスや射精の遅延、女性の性交拒絶症や不感症などの性行動障害・過食症や拒食症などの摂食障害・胃びらんや胃潰瘍などの消化管障害・不眠症などの睡眠障害・鬱病やマタニティブルーなどの精神疾患・不定愁訴・白衣性高血圧などの循環系疾患・その他のストレスを原因とする諸症状の改善・緩和に有効であることが期待される。

本発明の製剤例を以下に示す。

10 実施例1（カプセル剤）

FK1052 5mg

乳糖 80mg

上記成分を混合し、これを通常硬ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする。

15 発明の効果

以上の結果から5HT₂拮抗剤は、社会心理ストレスによる性行動障害に対して非常に優れた性行動回復効果を示し、ヒトまたは動物におけるインポテンスの治療剤として有用である。

20

25

— 10 —

請 求 の 範 囲

1. 5 H T₃ 拮抗剤を有効成分として含有するインポテンス治療剤。
2. 5 H T₃ 拮抗剤のインポテンス治療剤としての用途。
3. 5 H T₃ 拮抗剤の有効量を投与することからなるインポテンスを治療する方
5 法。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K45/00, A61K31/415, A61K31/435

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)

Int. Cl⁶ A61K45/00, A61K31/415, A61K31/435

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMBROSI, B. Effect of serotonin antagonists in sexually impotent men. Andrologia. 1979, Vol. 11, No. 6, pages 475-477	1 - 3

☐ 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 document 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
November 20, 1995 (20. 11. 95)

Date of mailing of the international search report
December 12, 1995 (12. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁶ A 61K 45/00, A 61K 31/415, A 61K 31/435								
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. Cl⁶ A 61K 45/00, A 61K 31/415, A 61K 31/435 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								
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) CAS ONLINE								
C. 関連すると認められる文献 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">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</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">AMBROSI, B. Effect of serotonin antagonists in sexually impotent men. Andrologia. 1979, Vol. 11, No. 6, pages 475-477</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3</td> </tr> </tbody> </table>			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	AMBROSI, B. Effect of serotonin antagonists in sexually impotent men. Andrologia. 1979, Vol. 11, No. 6, pages 475-477	1-3
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	AMBROSI, B. Effect of serotonin antagonists in sexually impotent men. Andrologia. 1979, Vol. 11, No. 6, pages 475-477	1-3						
☐ 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」先行文献ではあるが、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 20.11.95		国際調査報告の発送日 12.12.95						
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 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) 鶴 見 秀 紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3454						