

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 3 月 9 日 (09.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/025267 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) G01N 33/15 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/015504

(22) 国際出願日: 2005 年 8 月 26 日 (26.08.2005)

(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2004-252250 2004 年 8 月 31 日 (31.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市
中央区平野町二丁目 6 番 9 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): 手島 浩慈
(TESHIMA, Koji) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日
本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式
会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 柴田 重信 (SHIBATA,
Shigenobu) [JP/JP]; 〒1120011 東京都文京区千石一
丁目 6 番 3 6 号 Tokyo (JP). 宮川 和子 (MIYAKAWA,
Kazuko) [JP/JP]; 〒3591144 埼玉県所沢市西所沢一丁
目 2 2 番 6 号 煉瓦館 1 6 - 2 0 3 Saitama (JP).

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒
1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三
菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 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, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, 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).

規則4.17に規定する申立て:

— すべての指定国のための不利にならない開示又は新
規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する
申立て

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: REMEDY FOR SLEEP DISORDERS USING LOWERING IN PER2 PROTEIN LEVEL AS THE ACTION MECHANISM

(54) 発明の名称: PER2タンパク質レベルの低下を作用機序とする睡眠障害治療薬

(57) Abstract: It is intended to provide a drug which is useful in preventing and/or treating sleep disorders such as time zone change syndrome, shift work sleep disorder or circadian rhythm sleep disorder such as sleep phase delay syndrome, i.e., a preventive and/or a remedy for sleep disorders comprising a compound having an effect of lowering the PER2 protein level as the active ingredient.

(57) 要約: 本発明はPER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする睡眠障害の予防及び/又は治療薬であり、睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び/又は治療に有用な医薬を提供する。



WO 2006/025267 A1

明 細 書

PER2タンパク質レベルの低下を作用機序とする睡眠障害治療薬

技術分野

- [0001] 本発明は、睡眠障害の治療及び／又は予防に有用な医薬に関する。さらに詳しくはPER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有用な医薬の発明に関するものである。

背景技術

- [0002] 概日リズム睡眠障害は、夜間に正常な睡眠が得られないことを本人の主訴又は主症状とする疾患であり、睡眠障害のために通常社会行動に支障をきたす場合もある。この疾患は、時差帯域変化症候群や交代勤務睡眠障害等のような外因性の急性症候群のほか、体内時計又はその同調機構の障害により引き起こされる睡眠相後退症候群等の内因性慢性症候群などの多様な病態を包含している。概日リズム睡眠障害に対して種々の薬物治療が試みられているが、ベンゾジアゼピン系を中心とする睡眠薬では十分な治療効果が得られないことが知られている（「概日リズム睡眠障害」の病態、治療法などについては総説として非特許文献1、非特許文献2などを参照のこと）。
- [0003] 概日リズムの同調因子は光（光同調）と光以外の因子（非光同調）の2つに大別される。生物の概日リズムを形成する遺伝子群を時計遺伝子と呼ぶが、Per2遺伝子は主要な時計遺伝子のひとつである。このPer2遺伝子は光によってその発現が上昇することから、光同調に強く関わっていることが知られている。一方、非光同調にはPer2遺伝子の発現低下が関与しているものと考えられている。非光同調を惹起する薬物として、これまでにセロトニン作動薬やベンゾジアゼピン系睡眠薬が知られていたが、ORL-1 (opioid receptor-like 1) 受容体アゴニストが非光同調を惹起することが報告されている（特許文献1）。
- [0004] さらに、本発明者らはORL-1受容体アゴニストの非光同調惹起作用のメカニズムを詳細に検討した結果、ORL-1受容体アゴニストはマウスの視交叉上核におい

て、Per2 mRNAの発現量に全く影響を及ぼさず、PER2タンパク質レベルを有意に低下させることを見出した。

- [0005] ORL-1受容体アゴニストと同様に非光同調を惹起することが知られているセロトニン作動薬(非特許文献3)およびベンゾジアゼピン系睡眠薬(非特許文献4)は Per2 mRNAの発現量を減少させることによって非光同調を惹起することが知られている。また、薬物以外の非光同調因子として強制運動が知られているが、強制運動による位相変化においてもPer2 mRNA発現量の減少が観察されている(非特許文献5)。したがって、Per2 mRNAの発現量に影響を及ぼさないORL-1受容体アゴニストの作用機序はこれまでに知られている非光同調因子の作用機序と明らかに異なるものである。また、これまでにPer2 mRNA発現に影響することなく、PER2タンパク質レベルを低下させる化合物は報告されていない。

特許文献1:WO03/082333号公報パンフレット

非特許文献1:尾崎茂、大川匡子共著、「睡眠障害と生体リズム」、特集時間薬理学—新しい投薬の指針

非特許文献2:Molecular Medicine, Vol. 34(3), pp.355-365, 1997

非特許文献3:Journal of Neuroscience, Vol. 20(15), pp.5867-5873, 2000

非特許文献4:British Journal of Pharmacology, Vol. 131, pp.1739-1747, 2000

非特許文献5:Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A., Vol. 96(26), pp. 15211-15216, 1999

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 上記のように、Per2 mRNA発現に影響することなく、PER2タンパク質レベルを低下させる化合物は報告されておらず、PER2タンパク質レベル低下を作用機序とする化合物の概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防及び／又は治療に対する有用性の解明は非常に興味ある課題である。

課題を解決するための手段

- [0007] そこで本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、ORL-1受容体アゴニストがPER2タンパク質レベルを低下させることによって非光同調因子として

作用し、概日リズムの位相を前進させることを見出した。さらにPer2欠損変異マウスでは野生型マウスに比べて明暗周期前進後の再同調が促進されることを見出した。これらの知見から、PER2タンパク質レベル低下を作用機序とする化合物が概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防及び／又は治療に有用であることを見出して本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち本発明は以下の通りである。

- (1) PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする睡眠障害の予防及び／又は治療薬。
- (2) PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物の治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防及び／又は治療薬。
- (3) 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である上記1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- (4) 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である上記3に記載の予防及び／又は治療薬。
- (5) 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である上記3に記載の予防及び／又は治療薬。
- (6) 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である上記3に記載の予防及び／又は治療薬。
- (7) 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防及び／又は治療に用いる上記1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- (8) 高照度光療法に用いる上記1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- (9) PER2タンパク質レベル低下作用の有無を指標とする睡眠障害予防及び／又は治療薬のスクリーニング方法。

発明の効果

[0009] 本発明は、睡眠障害の治療及び／又は予防に有用な医薬を提供する。さらに詳しくはPER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有用な医薬の発明を提供する。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]W-212393による野生型マウスの概日リズム位相変化の代表例を示す図である。

。

[図2]種々の投与時刻におけるW-212393による野生型マウス概日リズムの位相変化を示す図である。

[図3]W-212393の野生型マウス視交叉上核におけるPer2 mRNA発現量に及ぼす影響を示す図である。

[図4]W-212393のCT16における野生型マウス視交叉上核PER2タンパク質発現量に対する作用の代表例を示す図である。

[図5]W-212393の野生型マウス視交叉上核におけるPER2タンパク質発現量に及ぼす影響を示す図である。

[図6]Per2欠損変異マウスにおけるW-212393による概日リズム位相変化の代表例を示す図である。

[図7]Per2欠損変異マウスおよび野生型マウスにおけるW-212393による概日リズム位相変化を示す図である。

[図8]Per2欠損変異マウスおよび野生型マウスにおける明暗周期6時間前進後の再同調に及ぼすW-212393の影響の代表例を示す図である。

[図9]Per2欠損変異マウスおよび野生型マウスにおける明暗周期6時間前進後の再同調に及ぼすW-212393の影響を示す図である。

[図10]W-212393の概日リズム位相前進作用のメカニズムを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明におけるPER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物としては、(RS)－8－(アセナフテン－1－イル)－1－フェニル－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－4－オン、8－(デカヒドロナフタレン－2－イル)－3－メチル－1－フェニル－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－4－オン、1－(1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジニル)－2－(4－メチルピペラジニル)－1H－ベンズイミダゾール、1－(1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジニル)－3－エチル－1,3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オン、(R)－2－{3－[1－(アセナフテン－1－イル)ピ

ペリジン-4-イル]-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチルアセタミド(WO03/082333)、(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン(WO03/082333)などのORL-1受容体アゴニストが挙げられるが、ORL-1受容体アゴニストに限定されない。すなわち、PER2タンパク質を低下させる化合物であれば低分子化合物、高分子化合物に限らず、すべて本発明に含まれる。

[0012]

本発明の効果は、後述の薬理試験の項で詳細に説明するが、まず、ORL-1受容体アゴニスト活性を有する化合物を野生型マウスに投与し、位相前進作用を示す投与時刻を明らかにした。つぎに、明らかな位相前進が観察された投与時刻にORL-1受容体アゴニスト活性を有する化合物を投与し、投与後、経時的に視交叉上核のPer2 mRNAの発現量およびPER2タンパク質の発現量をそれぞれRT-PCR法および免疫組織化学染色法により測定した。その結果、ORL-1受容体アゴニスト活性を有する化合物はPer2 mRNAの発現量には全く影響を及ぼさず、PER2タンパク質の発現量のみを有意に減少させた。

[0013] 本発明は、Per2 mRNAの発現量には全く影響を及ぼさず、PER2タンパク質レベルを低下させる化合物が位相前進作用を示すことを見出したところに特徴があるもので、その作用の強弱は本発明の有用性に影響を与えるものではない。

[0014] この試験結果は、PER2タンパク質レベルを低下させる化合物が、睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有用であることを示している。

[0015] PER2タンパク質レベルを低下させる化合物は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏および坐剤等が挙げられる。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて用いて調製することができる。軟膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

- [0016] 投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

実施例

- [0017] 以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの実施例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

製剤処方例1:錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	50.0mg
トウモロコシ	20.0mg
結晶セルロ	29.7mg
ポリビニルピロリド	5.0mg
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50° Cで2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

製剤処方例2:錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg

タルク 2.7mg
ステアリン酸マグネシウム 0.3mg
120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50° Cで2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル(4号)に充填し、120mgのカプセル剤を製した。

[0018] 以下、本発明に至った経緯を実験例により説明する。試験化合物としては、ORL-1受容体アゴニストとして知られている国際特許公開WO03/082333号公報に記載の(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンズイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセタミド(以下、W-212393と称する)を用いた。

実験例1:野生型マウスの位相前進作用

(実験方法および測定)

赤外線センサーを取り付けたボックス内で野生型マウスを個別飼育し、1分毎の運動量を自動測定した。恒暗条件下で運動リズムが安定したフリーラン状態(外来の同調因子に左右されず、体内時計の周期に依存した変化を示すこと)にあることを確認した後、種々の概日時刻(circadian time; CT、運動量の増加が起こる時刻をCT12とし1日をCT0~CT24で表す。)にORL-1受容体アゴニストW-212393または溶媒を腹腔内投与した。6分毎の運動量をアクトグラム表示し、投与前後の概日リズムの位相変化をリズム解析ソフトClockLab (Actimetrics社)を用いて求めた。

(結果および考察)

W-212393の1 mg/kgをCT8に腹腔内投与した場合のアクトグラムの代表例を図1に、CT0から4時間毎に投与した場合の位相変化を図2に示す。括弧内の数字は例数を表している。

[0019] W-212393はCT8の時刻に投与した場合に野生型マウスの概日リズムの位相を有意に前進させた。この結果は先に見出されたラットでの成績(国際公開WO03/082333)とほぼ一致していた。以後、ORL-1受容体アゴニストの作用機序の検討には

、CT8にW-212393を投与された野生型マウスよりサンプリングした視交叉上核を用いた。

実験例2: 視交叉上核における Per2 mRNA発現量の測定

(実験方法および測定)

恒暗条件下で飼育した野生型マウスの運動リズムが安定したフリーラン状態にあることを確認した後、CT8にW-212393の1 mg/kgを腹腔内投与した。投与2時間後および4時間後、すなわち、CT10およびCT12にエーテル麻酔下で断頭後、脳を摘出し、視交叉上核を採取した。採取した視交叉上核からRNAを抽出し、Per2及び β -actin特異的なプライマーによってリアルタイムRT-PCRを行った。

[0020]

(結果および考察)

Per2 mRNAの発現量は、ハウスキーピング遺伝子である β -actin量に対するPer2の発現量の比として表した。括弧内の数字は例数を示す。

[0021] 図3に示すように、ORL-1受容体アゴニストW-212393はCT10およびCT12のいずれの投与においても視交叉上核におけるPer2 mRNAの発現量に影響を及ぼさなかった。

実験例3: 視交叉上核における PER2タンパク質発現量の測定(実験方法および測定)

恒暗条件下で飼育した野生型マウスの運動量変化が安定したフリーラン状態にあることを確認した後、CT8にW-212393 1 mg/kgを腹腔内投与した。投与4時間後、8時間後および12時間後、すなわち、CT12、CT16およびCT20にエーテル麻酔下で断頭後、脳を摘出し、凍結した。厚さ20 μ mの凍結切片を作製し、抗PER2抗体を用いて免疫染色を行った。CCDビデオカメラを用いて、免疫染色した切片の画像を取り込んだ後、Scion Image (Scion社)を用いて染色濃度を定量し、PER2タンパク質発現量とした。

(結果および考察)

W-212393のCT16における野生型マウス視交叉上核PER2タンパク質発現量に対する作用の代表例を図4に、CT12、CT16、CT20における結果のまとめを図5に示す

。括弧内の数字は例数を表している。ORL-1受容体アゴニストW-212393はCT16における野生型マウス視交叉上核PER2タンパク質発現量を有意に減少させたが、CT12およびCT20においては影響を及ぼさなかった。

実験例4: Per2欠損変異マウスにおける位相変化

(実験方法および測定)

Per2欠損変異マウスはThe Jackson Laboratory(USA)より購入した。実験例1に記載した方法と同様の方法で、Per2欠損変異マウスにおけるORL-1受容体アゴニストW-212393または溶媒の腹腔内投与による位相変化を測定した。

(結果および考察)

Per2欠損変異マウスにW-212393の1 mg/kgまたは溶媒をCT8に腹腔内投与した場合のアクトグラムの代表例を図6に、CT8における位相変化のまとめを図7に示す。括弧内の数字は例数を表している。

[0022] 野生型マウスの場合と異なり、Per2欠損変異マウスにおいてはW-212393の1 mg/kgのCT8での投与は概日リズムの有意な位相前進作用を示さなかった。この結果はPER2タンパク質が発現していないPer2欠損変異マウスにPER2タンパク質レベルの低下によって位相前進作用を示すORL-1受容体アゴニストW-212393を投与しても、位相変化がみられないことを示しており、実験例3の結果と矛盾しない。

実験例5: PER2タンパク質レベル低下による再同調促進

(実験方法および測定)

運動量の測定および位相変化を調べる方法は実験例1と同様の方法で行った。野生型マウスおよびPer2欠損変異マウスを12時間毎の明暗条件下で飼育し、安定した活動リズムを確認した後、6日目に明期の開始時刻を6時間早めることによって明暗周期を6時間前進させた。W-212393の1 mg/kgまたは溶媒を5日目の点灯開始から6時間後(図8の☆の位置)に腹腔内投与した。明暗周期6時間前進後、マウスが新しい明暗周期に再同調するまでの経日的変化を記録した。

(結果および考察)

アクトグラムの代表例を図8に、明暗周期6時間前進後の位相変化を図9に示す。野生型マウスにおいてはORL-1受容体アゴニストW-212393の投与により再同調が

促進された。一方、Per2欠損変異マウスはW-212393投与の有無にかかわらず、明暗周期前進の翌日から新しい明暗周期にほぼ同調した。このことは、明暗周期への素早い同調を引き起こすのにPER2タンパク質の減少が重要な役割を担っていることを示している。

[0023] 本研究によって明らかになったORL-1受容体アゴニストによる位相前進作用のメカニズムを図10に示した。ORL-1受容体アゴニストは概日リズム発振脳部位である視交叉上核の主時計遺伝子Per2 発現量の減少を転写レベルで引き起こすのではなく、タンパク質レベルで減少させることによって、位相前進作用を示した。ORL-1受容体アゴニストに限らず、PER2タンパク質レベルを低下させる薬剤は位相前進作用を示すものと考えられ、PER2タンパク質レベルの低下を作用機序とする薬剤の概日リズム睡眠障害治療薬としての有用性が期待される。

産業上の利用可能性

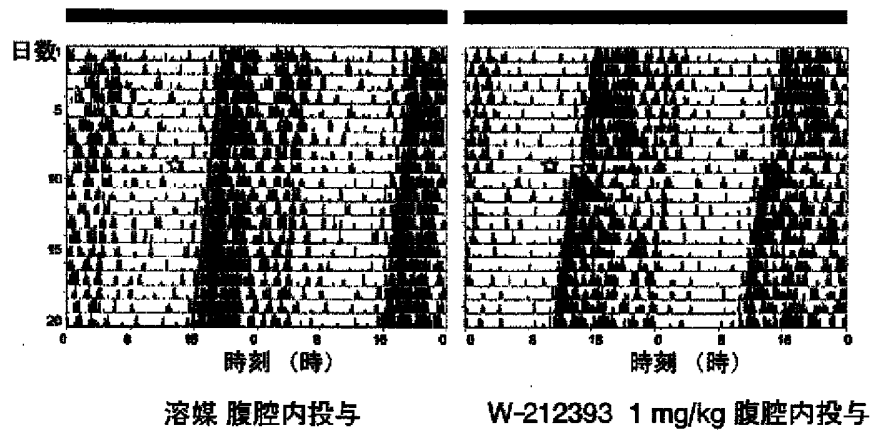
[0024] 上記製剤処方例および薬理実験より、PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする薬剤は睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、又は睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防及び／又は治療に有用である。また、PER2タンパク質レベル低下作用の有無を指標とする睡眠障害予防及び／又は治療薬のスクリーニング方法が提供される。

[0025] なお、本願は特願2004-252250号を優先権主張して出願されたものである。

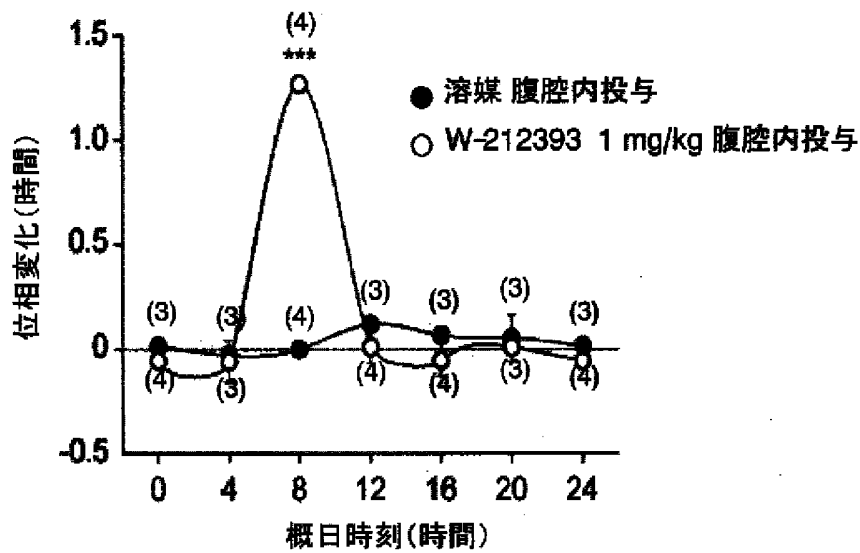
請求の範囲

- [1] PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物を有効成分とする睡眠障害の予防及び／又は治療薬。
- [2] PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物の治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防及び／又は治療薬。
- [3] 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- [4] 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である請求項3に記載の予防及び／又は治療薬。
- [5] 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である請求項3に記載の予防及び／又は治療薬。
- [6] 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である請求項3に記載の予防及び／又は治療薬。
- [7] 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防及び／又は治療に用いる請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- [8] 高照度光療法に用いる請求項1又は2に記載の予防及び／又は治療薬。
- [9] PER2タンパク質レベル低下作用の有無を指標とする睡眠障害予防及び／又は治療薬のスクリーニング方法。

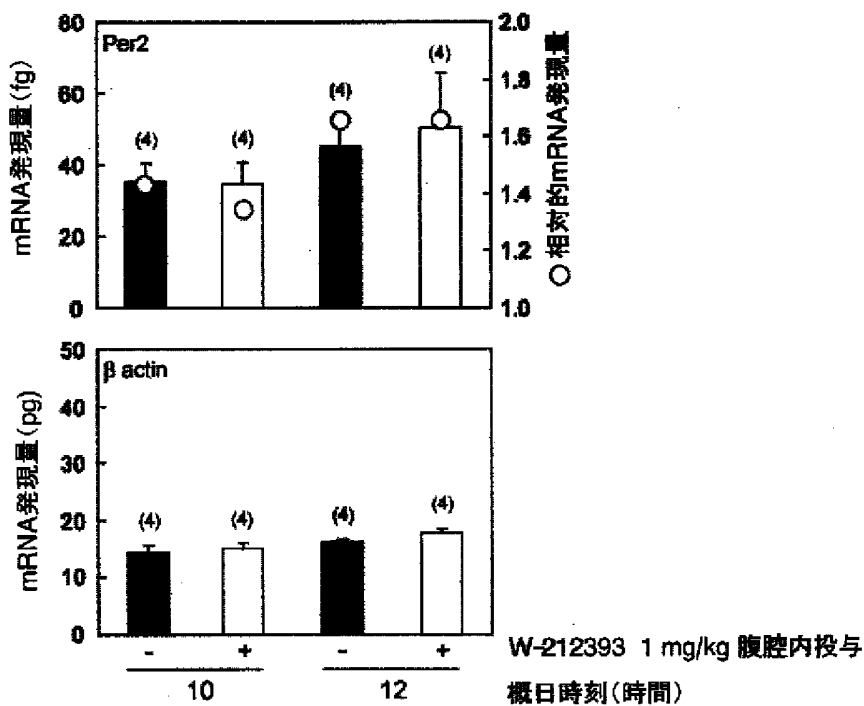
[図1]



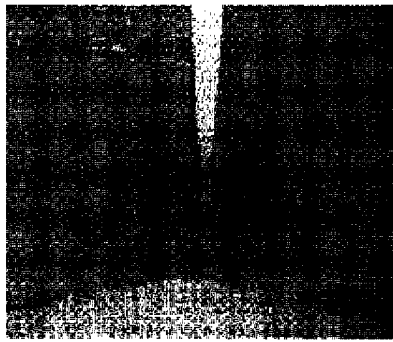
[図2]



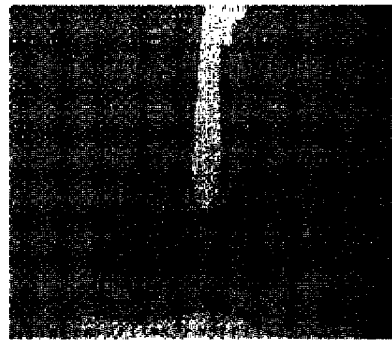
[図3]



[図4]

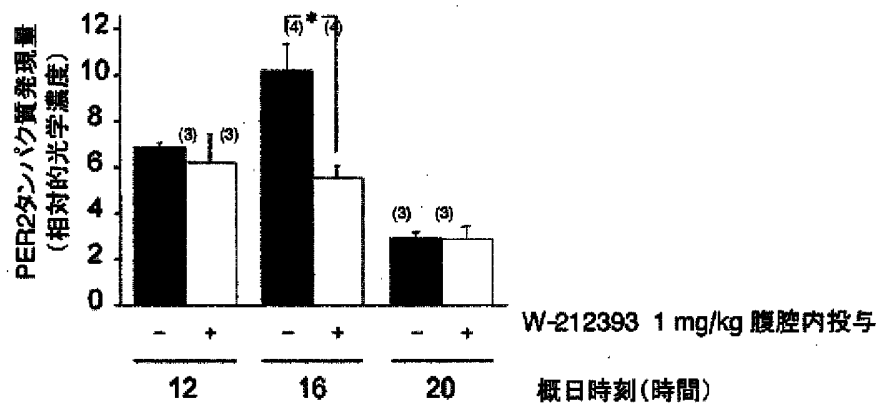


溶媒 腹腔内投与

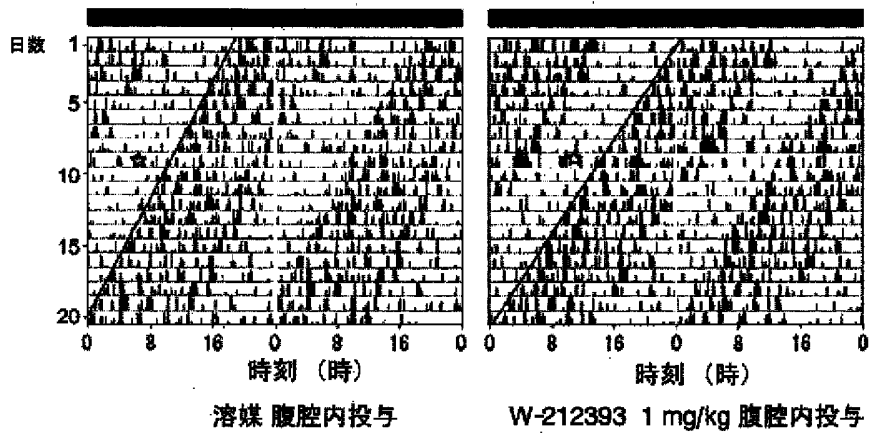


W-212393 1 mg/kg 腹腔内投与

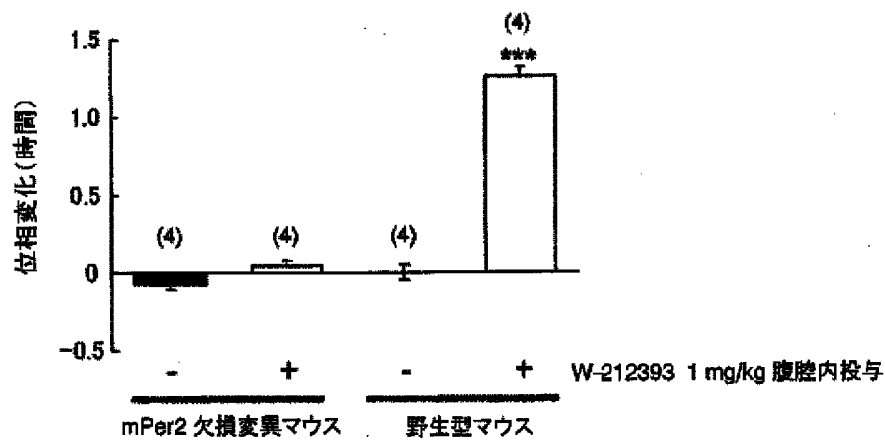
[図5]



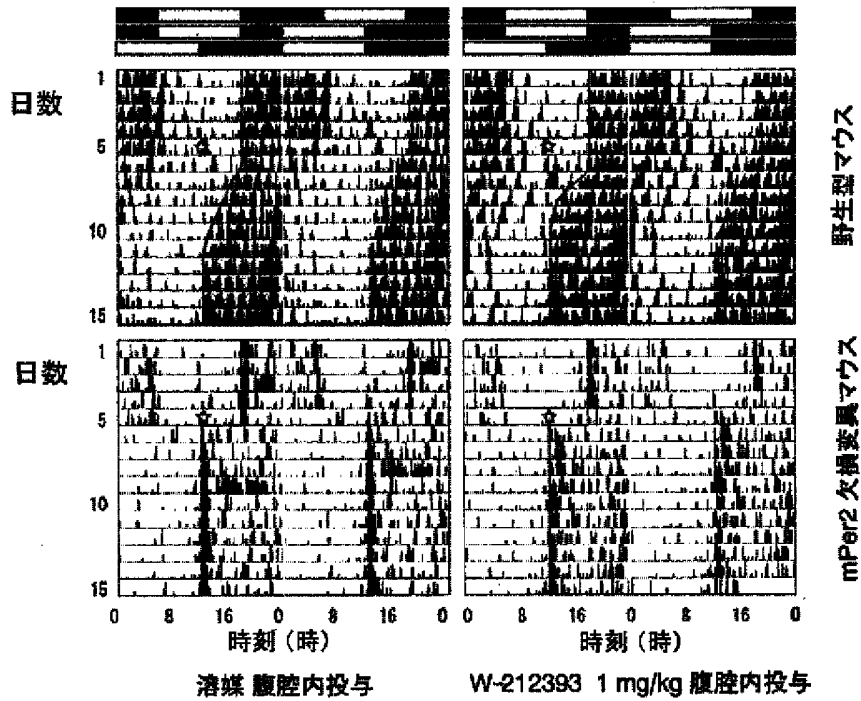
[図6]



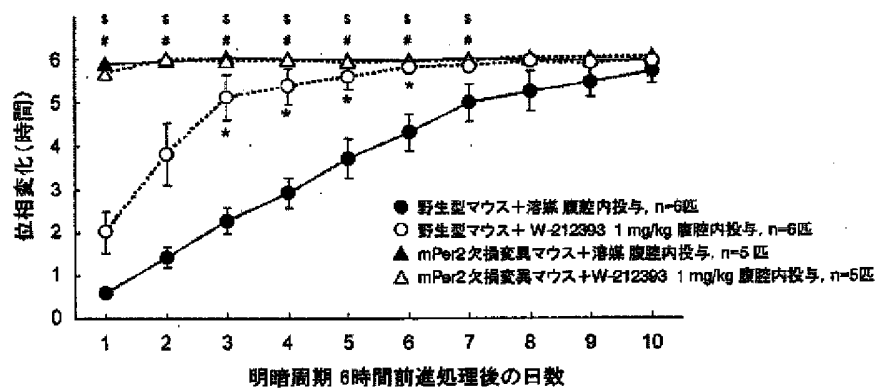
[図7]



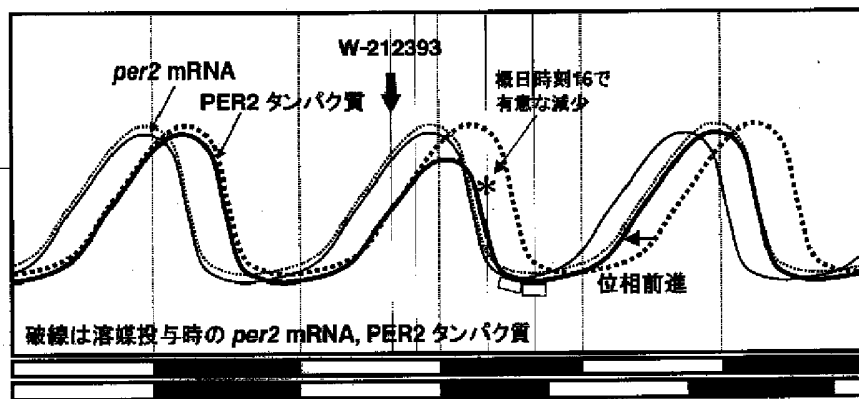
[図8]



[図9]



[図10]



PCT

紙面による写し(注意 提出用では有りません)

VIII-5-1	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て(規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)) 氏名(姓名)	本国際出願 に関し、 三菱ウェルファーマ株式会社 MITSUBISHI PHARMA CORPORATION は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のよう に開示されたことを申し立てる。
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 インターネットによる公開
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2004年 08月 28日 (28. 08. 2004)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	米国神経科学会ホームページ抄録公開
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	
VIII-5-1(v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00 (2006.01), **A61P25/20** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01),
G01N33/15 (2006.01), **G01N33/50** (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)

A61K45/00 (2006.01), **A61P25/20** (2006.01), **A61K31/454** (2006.01),
G01N33/15 (2006.01), **G01N33/50** (2006.01)

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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPLUS (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	Shigenobu SHIBATA, "Hamuster Shikosha Jokaku no Tokei Idenshi (perl Oyobi per2) Hatsugen ni Taisuru Brotizolam no Yokusei Sayo", Shin'yaku to Rinsho, 2001, Vol.50, No.5, pages 473 to 483	1-9
X	Kazumasa HORIKAWA, "Serotonin to Seitai Rhythm no Idenshi Kiko", Molecular Medicine, 1999, Vol.36, No.10, pages 1142 to 1149	1-9
X	SHINOHARA K., Effect of estrogen on the circadian clock in rats and humans, J.Pharmacol.Sci., 2003, Vol.91, Suppl.1, pages 19P	1-9

☒ 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
16 September, 2005 (16.09.05)

Date of mailing of the international search report
18 October, 2005 (18.10.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/82333 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 09 October, 2003 (09.10.03), Claims 1 to 20 & EP 1491212 A1 & US 2005/119308 A1	1-8
A	SHIROMANI Priyattam J., Sleep rhythmicity and homeostasis in mice with targated disruption of mPeriod. gene, Am.J.Physiol. Regul.Inter.Comp.Physiol., 2004, July, Vol.287, No.1, Pt.2, pages R47 to R57	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015504

<Subject of search>

Claims 1 to 8 relate to a preventive and/or a remedy for sleep disorders comprising a compound, which is defined by a desired property "having an effect of lowering the PER2 protein level", as the active ingredient. Thus, claims 1 to 8 involve any compounds having such property in the scope thereof. However, it is recognized that only small part of the claimed compounds are exclusively disclosed in the description in the meaning within Article 5 of the PCT and thus these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning within Article 6 of the PCT.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of "compound having an effect of lowering the PER2 protein level" could be specified. Thus, claims 1 to 8 also fail to comply with the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Such being the case, the search was made on the relationship between a compound having an effect of lowering the PER2 protein level and sleep disorders and the rational scope based on the statements in EXAMPLES. On the other hand, complete search was made on claim 9.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K45/00 (2006.01), A61P25/20 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), G01N33/15 (2006.01),
G01N33/50 (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.⁷ A61K45/00 (2006.01), A61P25/20 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), G01N33/15 (2006.01),
G01N33/50 (2006.01)

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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), Caplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(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	柴田 重信, ハムスター視交叉上核の時計遺伝子(per1およびper2)発現に対するプロチゾラムの抑制作用, 新薬と臨床, 2001, Vol. 50, No. 5, Pages 473-483	1-9
X	堀川 和政, セロトニンと生体リズムの遺伝子機構, Molecular Medicine, 1999, Vol. 36, No. 10, Pages 1142-1149	1-9
X	SHINOHARA K., Effect of estrogen on the circadian clock in rats and humans, J. Pharmacol. Sci., 2003, Vol. 91, Suppl. 1, Pages 19P	1-9

☒ 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

16.09.2005

国際調査報告の発送日

18.10.2005

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)

榎本 佳子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3229

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	WO 03/82333 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003.10.09, 請求項 1 - 20 & EP 1491212 A1 & US 2005/119308 A1	1-8
A	SHIROMANI Priyattam J., Sleep rhythmicity and homeostasis in mice with targeted disruption of mPeriod genes, Am. J. Physiol. Regul. Inter. Comp. Physiol., 2004.07, Vol.287, No.1, Pt.2, Pages R47-R57	1-9

<調査の対象について>

請求の範囲1-8は、「PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする睡眠障害の予防及び／又は治療薬に関するものである。そして、請求の範囲1-8は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-8は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、PER2タンパク質レベル低下作用を有する化合物と睡眠障害との関係について、及び、実施例の記載に基づいた合理的な範囲について行った。また、請求の範囲9については、完全な調査を行った。