世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5		(11) 国際公開番号
A61K 31/195	A1	WO 94/16689
		(43) 国際公開日 1994年8月4日(04.08.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00120
(22) 国際出願日 1994年1月28日(28. 01. 94)

(30) 優先権データ
特願平5/34366 1993年1月29日(29. 01. 93) JP

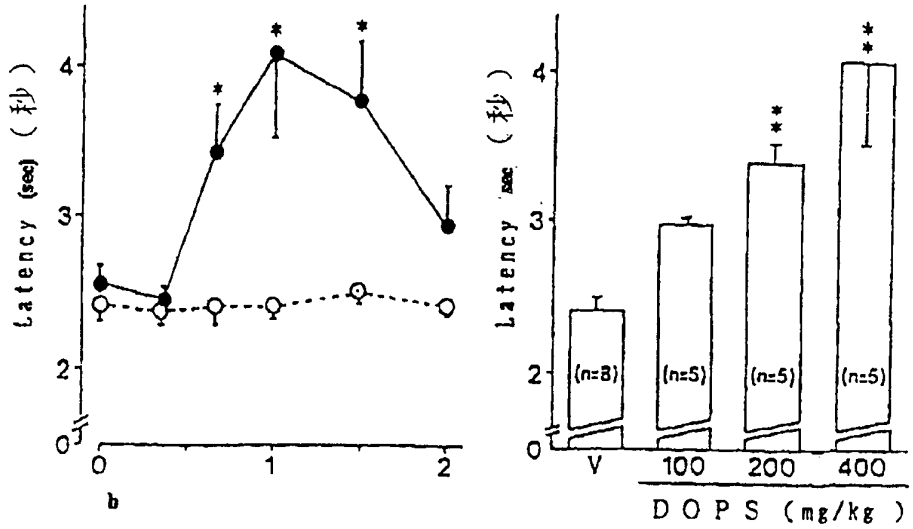
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
住友製薬株式会社
(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)
〔JP/JP〕
〒541 大阪府大阪市中央区道修町二丁目2番8号 Osaka, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
高木博司(TAKAGI, Hiroshi)〔JP/JP〕
〒615 京都府京都市西京区川島梅園町39 Kyoto, (JP)
(74) 代理人
弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.)
〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331
Tokyo, (JP)

(81) 指定国
CA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: ANALGESIC MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称 鎮痛用医薬組成物



DOPS投与後の時間(時間)

b ... Time after administration of DOPS (hr)

(57) Abstract

Threo-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)serine has an excellent analgesic effect against acute, chronic or continuous pain and hence is remarkably efficacious as a remedy for pains and diseases such as postoperative pain, headache, migraine, rheumatic pain, postherpetic neuralgia, cancerous pain, neck-shoulder-arm syndrome, frozen shoulder, spinal sprain and *spondylosis deformans*.

(57) 要約

スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンは、急性痛および慢性痛もしくは持続痛に有効な鎮痛効果を発揮する。従って、スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンは、手術後の痛み、頭痛、偏頭痛、リュウマチの痛み、ヘルペス後神経痛、癌性の痛み、頚肩腕症候群、肩関節周囲炎、脊椎捻挫、変形性脊椎症などの痛み疾患の治療剤として極めて有効である。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

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

明　　細　　書

鎮痛用医薬組成物

技術分野

本発明は、スレオー３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリン（以下、スレオーＤＯＰＳと略称する）の薬学的用途に関する。更に詳細には、鎮痛、特に急性痛および慢性痛もしくは持続痛の治療のためのスレオーＤＯＰＳの薬学的用途に関する。

背景技術

鎮痛剤は、麻薬性鎮痛剤と非麻薬性鎮痛剤に大別されるが、後者の方が安全性および使いやすさの点で優れているため臨床上幅広く用いられている。

痛みは、臨床上、急性痛と慢性痛もしくは持続痛に分類される。急性痛は、創傷・炎症などの特定の原因により発生するもので、従来の鎮痛剤はいずれも急性痛を対象として開発され臨床に応用されたものである。一方、慢性痛は、急性痛の原因になった創傷などが治った後も、６ケ月以上何年間も痛みが持続するもので、従来の鎮痛剤は必ずしも有効ではなく、病態に応じて各種の薬剤（抗不安薬、抗けいれん薬など）が使用されているが、決め手になる薬剤はないというのが実情である（高木博司、急性痛および慢性痛の薬理、日本医師会雑誌１０４

号、第１号、第３７－４１頁、１９９０）。

従って、本発明の目的は、従来の薬剤とは作用機序が異なり、かつ急性痛のみならず慢性痛にも有効な鎮痛剤を提供することである。

発明の開示

本発明者らは上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、スレオ－ＤＯＰＳを主成分とする薬剤が、急性痛および慢性痛もしくは持続痛に有効な鎮痛作用を有することを見いだし、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、スレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛用医薬組成物に関する。

更に本発明は、有効量のスレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩をヒトに投与することからなる痛み疾患の治療法に関する。

更に本発明は、鎮痛用医薬組成物を製造するためのスレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩の使用に関する。

図面の簡単な説明

第１図は、テールフリック法によってＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果を測定した結果を示す。

第２図は、カオリン誘発ライジング法によってＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果を測定した結果を示す。

第３図は、ホルマリン誘発侵害試験法によってＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果を測定した結果を示す。

第４図は、モルヒネ拮抗薬ナロキソンがＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果に及ぼす影響を、テールフリック法およびカオリン誘発ライジング法によって測定した結果を示す。

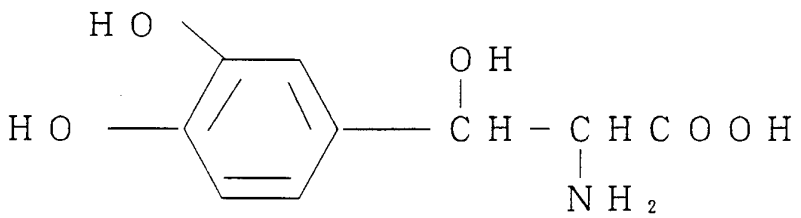
第５図は、アドレナリン遮断薬であるフェントラミンがＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果に及ぼす影響を、テールフリック法によって測定した結果を示す。

第６図は、脱炭酸酵素阻害剤であるベンセラチドがＬ－スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果に及ぼす影響を、テールフリック法によって測定した結果を示す。

第７図は、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳをマウスに経口投与した場合の鎮痛効果をテールフリック法により測定した結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用されるスレオ－ＤＯＰＳは次式



で表わされる公知の化合物であり、例えば特公平１－４

９１３９号公報及びＵＳＰ４４８０１０９記載の方法により製造することができる。スレオ－ＤＯＰＳには光学活性体のＬ体およびＤ体があり、またそのラセミ体であるＤＬ体が存在する。本発明ではＬ体であるＬ－スレオ－ＤＯＰＳが好ましい。Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳは、パーキンソン病におけるすくみ足に対する改善剤などとして、１９８９年以来臨床使用に供されている。

本発明においてはスレオ－ＤＯＰＳは薬学的に許容しうる酸付加塩の型でも用いることができる。酸付加塩を形成するために用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、フマール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸等の有機酸などがあげられる。

また、本発明においては、スレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩とともに脱炭酸酵素阻害剤を用いることも可能であり、脱炭酸酵素阻害剤としては、ベンセラチド（Benserazide ）またはカルビドーパ（Carbidopa ）が好適例として挙げられる。

スレオ－ＤＯＰＳは投与後、その作用部位である脳へ移行し脳内で生体内脱炭酸酵素の働きにより脱炭酸されて対応するノルアドレナリンに変換されてパーキンソン氏病治療薬としての効果を発揮することが知られている（ＵＳＰ４４９７８２６）。また、スレオ－ＤＯＰＳとともに脱炭酸酵素阻害剤を投与した場合には、末梢組織における脱炭酸酵素によるスレオ－ＤＯＰＳの脱炭酸を抑制することができ、その結果スレオ－ＤＯＰＳの脳内

移行を向上させ、そのためにパーキンソン氏病治療薬としてのスレオ－ＤＯＰＳの投与量を軽減し、かつ末梢組織での副作用を抑制できることも知られている（J. Pharm. Pharmacol., 1981, 33, pp. 772－777）。

本発明におけるスレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果についても、後述する試験例から判るように、スレオ－ＤＯＰＳが脳内に移行してノルアドレナリンに変換されて鎮痛効果を発揮すると考えられる。従って、スレオ－ＤＯＰＳとともに脱炭酸酵素阻害剤を併用することによって、本発明においても、鎮痛剤としてのスレオ－ＤＯＰＳの投与量を軽減し、末梢組織での副作用を抑制できるものと考えられる。

本発明の活性化合物であるスレオ－ＤＯＰＳおよびその薬学的に許容される酸付加塩は、個々の必要性に適応した投与量で経口的にまたは非経口的に普通の投与形態で投与される。例えば錠剤、カプセル錠、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいはまたその溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを注射剤の形態で非経口的に投与することもできる。

また、前記の適当な投与剤形は、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定化剤などに、活性化合物を配合することにより製造することもできる。また注射剤の形態で用いる場合には、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。スレオ－ＤＯＰＳは

先に述べたように既に臨床用に供されており、その製剤をそのまま使用することもできる。

脱炭酸酵素阻害剤を併用して投与する場合には、例えばスレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容される酸付加塩及び脱炭酸酵素阻害剤を構成成分として含有するキットを調製し、キットの形態で投与に供することもできる。

スレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩の投与量、投与回数は、投与形態あるいは治療を要する疾病の病状の程度によって異なるが、例えば経口投与の場合は成人１日当り０．１～３ｇを１回または数回に分けて投与することができる。好ましい態様としては、成人１日量として１００㎎の経口投与よりはじめ、必要に応じ増量し、最適投与量を定め維持量とする。標準維持量としては１日量６００㎎、１日３回投与が好ましい。

脱炭酸酵素阻害剤を併用する場合の脱炭酸酵素阻害剤の投与量は、スレオ－ＤＯＰＳの投与量の約１／１０以下で十分である。

スレオ－ＤＯＰＳの毒性は極めて弱く、マウスにおけるＬＤ$_{50}$値は経口投与で１０ｇ／㎏以上、腹腔内投与で約１０ｇ／㎏であり、本特許明細書に示した有効量においては問題とすべき害作用はないものと考えられる。

本発明の鎮痛用医薬組成物が奏功する痛み疾患としては、手術後の痛み、頭痛、偏頭痛、リュウマチの痛み、ヘルペス後神経痛、癌性の痛み、頚肩腕症候群、肩関節

周囲炎、脊椎捻挫、変形性脊椎症などの痛みを挙げることができる。

すなわち、スレオ－ＤＯＰＳを主成分とする本発明の鎮痛用医薬組成物には、後記試験例から明らかなように以下に示す効果が確認された。

(1) 急性痛に対する薬効

マウスの尾部に一定の熱刺激を与え、尾の回避反応がでるまでの時間を測定し、薬剤投与による該時間の延長度をもって鎮痛効果を判定した（テールフリック法（tail flick法），European Journal of Pharmacology, ２１２（１９９２））。本法により、スレオ－ＤＯＰＳをマウスの皮下に注射すると、用量依存的に鎮痛効果が認められた。

(2) 慢性痛に対する薬効

マウスを用い、持続痛の動物モデルとされているカオリン誘発ライジング法およびホルマリン法（Pain, ５１（１９９２）１９５－１９８）で調べたところ、スレオ－ＤＯＰＳの皮下投与および経口投与でいずれも用量依存的に鎮痛効果が認められた。

(3) スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果の作用機序

スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果はモルヒネ拮抗薬ナロキソンでは拮抗されなかったので、非麻薬性の鎮痛作用である。また、スレオ－ＤＯＰＳの鎮痛効果はアドレナリン遮断薬であるフェントラミンの脳内投与で抑さえられたので、脳のアドレナリン作動神経を介することが示さ

れた。スレオ－ＤＯＰＳのこのような薬理学的性質は他の従来の鎮痛剤のそれとはまったく異なるものである。

このような作用は、本発明で用いるスレオ－ＤＯＰＳまたはその薬学的に許容される酸付加塩が従来の薬剤とは作用機序が異なり、かつ急性痛のみならず慢性痛にも有効な鎮痛剤であることを示唆するものである。

以下、試験例によりこの発明の効果を明らかにする。

試験例１　Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用

ａ）テール　フリック法（Tail flick法）

方法

Tail flick analgesia meter（ＭＫ－３３０，室町機械）を使用して行った。ビームの強さは２－２．５秒のコントロールレイテンシー（latency）が得られるように調節し、カットオフ時間（cut-off time）は８秒に設定した。実験データは、レイテンシー（秒）で示した。

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳは、０．２％ツィーン８０（Tween ８０）溶液に懸濁し、１００－４００㎎／㎏の用量で皮下投与した。その後、経時的にテールフリックレイテンシー（tail flick latency）を測定し抗侵害作用すなわち鎮痛作用の有無を検討した。

結果

測定結果を第１図に示した。第１図の左図は、テールフリック法におけるＬ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００㎎／㎏皮下投与後のレイテンシーの時間経過を示し、○は溶媒投与群（ｎ＝８）、●はＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与群

（ｎ＝５）を示す。第１図の右図は、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与１時間後におけるＬ－スレオ－ＤＯＰＳの投与量とレイテンシー（秒）との関係を示し、Ｖは溶媒投与群を示す。*Ｐ＜０．０５、**Ｐ＜０．０１（溶媒投与群と比較して）。

第１図から判るように、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００ｍｇ／ｋｇ投与４０分後よりレイテンシーの有意な延長が認められ、１時間後に最大となった。その後、レイテンシーは徐々に回復し、２時間後には有意な効果は認められなくなった（左図参照）。Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のＬ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用は、１００－４００ｍｇ／ｋｇの範囲で用量依存的であった（右図参照）。

ｂ）カオリン誘発ライジング法（Kaolin誘発writhing法）

方法

本試験法は内因性ブラジキニン（bradykinin）を介する侵害試験法として藤吉ら（Fujiyoshi, T. et al., Agents and Actions, ２７, ３３２（１９８９））により考案されたものであるが、若干の改良を加えて行った。すなわち、０．２％ツィーン８０溶液中に懸濁したカオリン（kaolin）（１２５ｍｇ／ｋｇ）を０．２５ｍｌ／１０ｇでマウス腹腔内に投与し、その直後より２０分間に観察されるライジング（writhing）反応の総数を計測した。

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　１００－４００ｍｇ／ｋｇをカオ

リン投与０．５、１および２時間前に皮下投与した。

結果

結果は第２図に示した。第２図の左図は、カオリン誘発ライジング法におけるＬ－スレオ－ＤＯＰＳ ２００ mg／kg皮下投与後のライジング反応の総数の時間経過を示し、○は溶媒投与群、●はＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与群を示す。第２図の右図は、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与１時間後におけるＬ－スレオ－ＤＯＰＳの投与量とライジング反応の総数との関係を示し、Ｖは溶媒投与群を示す（ｎ＝４）。**Ｐ＜０．０１、*** Ｐ＜０．００１（溶媒投与群と比較して）。

第２図から判るように、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ ２００ mg／kg投与１時間後、カオリン誘発ライジング数は半減し、有意な抗侵害作用が認められた。Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与３０分および２時間後にも減少傾向が認められたが、有意ではなかった（左図）。Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後の効果は、１００－４００ mg／kgの範囲で用量依存的であった（右図）。

ｃ）ホルマリン（Formalin）誘発侵害試験法

方法

ホルマリン（０．５％、２５μｌ）をマウス後肢右足底内に投与し、直後より観察される処置足へのなめる行動（licking）および噛む行動（biting）に要する時間を５分毎に３０分間測定した。結果は、第Ｉ相（ホルマリン投与後０－５分）と第Ⅱ相（ホルマリン投与後１０

－３０分）に分けて示した。

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳについては　１００－２００mg／kgをホルマリン処置５０分前に皮下投与した。

結果

結果は第３図に示した。第３図の左図は、ホルマリン誘発侵害試験法における第Ｉ相（ホルマリン投与後０－５分）のなめる行動（licking ）および噛む行動（biting）に要する時間（秒）とＬ－スレオ－ＤＯＰＳの投与量との関係を示し、第３図の右図は、ホルマリン誘発侵害試験法における第Ⅱ相（ホルマリン投与後１０－３０分）のなめる行動（licking ）および噛む行動（biting）に要する時間（秒）とＬ－スレオ－ＤＯＰＳの投与量との関係を示す（ｎ＝９－１１）。Ｖは溶媒投与群を示す。＊Ｐ＜０．０５（溶媒投与群と比較して）。

第３図から判るように、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　１００－２００mg／kgの皮下投与は、第Ｉ相の侵害反応時間には影響しなかったが（左図）、第Ⅱ相の反応を用量依存的に抑制した（右図）。なお、図には示していないが、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの用量を４００mg／kgに増量してもそれ以上の効果を認められなかった。

尚、上記各々の試験で得られた結果は、すべて平均値±標準誤差で示し、群間の統計学的有意差はスチューデント（Student)のｔ－テスト（t-test）あるいはニューマン－キュールステスト（Newman-Keuls test ）により判定し、Ｐ＜０．０５の時有意とした。

試験例２　Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用のナロキソン（naloxone、モルヒネ拮抗薬）拮抗性

方法

上記試験例１のテールフリック法およびカオリン誘発ライジング法と同様の方法で試験を行った。但し、テールフリック法では、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００mg／kg投与４０分後にナロキソン　１mg／kgを皮下投与し、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のレイテンシーを測定した。実験データは、レイテンシーの変化の程度（Δlatency）で示した。また、カオリン誘発ライジング法ではＬ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００mg／kg投与５５分後にナロキソン　０．０１mg／kgを皮下投与し、その５分後にカオリンを投与した。

尚、本試験で得られた結果は、すべて平均値±標準誤差で示し、群間の統計学的有意差はスチューデントのｔ－テストあるいはニューマン－キュールステストにより判定し、Ｐ＜０．０５の時有意とした。

結果

結果は第４図に示した。第４図の左図は、テールフリック法でのＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のレイテンシーの変化の程度（ΔLatency(秒)）を示す（ｎ＝１１）。第４図の右図は、カオリン誘発ライジング法でのＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のライジング反応の総数を示す（ｎ＝４または５）。Ｖは溶媒投与群を示し、Ｎ．Ｓ．は対照群と比較して有意差がないことを示す。

第４図から判るように、テールフリック法およびカオリン誘発ライジング法でのＬ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用は、モルヒネ拮抗薬ナロキソン（Nlx)ではほとんど影響を受けなかった。従って、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの作用は非麻薬性の鎮痛作用であることがわかる。

試験例３　Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用におよぼすフェントラミン（phentolamine、α－アドレナリン受容体遮断薬）の効果

方法

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００㎎／㎏投与４０分後にフェントラミンを０．１－１μｇ／マウスの用量で側脳室内（i. c. v.）または脊髄クモ膜下腔内（i. th.）に投与し、テールフリック法でのＬ－スレオ－ＤＯＰＳ誘発抗侵害作用に対するフェントラミンの効果を調べた。

本試験で得られた結果は、すべて平均値±標準誤差で示し、群間の統計学的有意差はスチューデントのｔ－テストあるいはニューマン－キュールステストにより判定し、Ｐ＜０．０５の時有意とした。

結果

結果は第５図に示した。第５図はＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のレイテンシーの変化の程度（ΔLatency （秒））を示す。第５図の左図はフェントラミン側脳室内投与による影響を示し、第５図の右図は、フェントラミン脊髄クモ膜下腔内投与による影響を示す。Ｖは溶媒投与群を示し、Ｎ．Ｓ．は対照群と比較して有

意差がないことを示す。

第５図から判るようにα－アドレナリン受容体遮断薬であるフェントラミン（ＰＨＴ）１μｇ／マウスの側脳室内投与はそれ自身ではレイテンシーに影響しなかったが、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００㎎／㎏の皮下投与によるレイテンシーの延長をほぼ完全に阻止した（左図）。また、フェントラミンのこの効果は用量を０．１μｇ／マウスに減量しても認められた。一方、フェントラミン１μｇ／マウスの脊髄クモ膜下腔内投与によってもＬ－スレオ－ＤＯＰＳ（４００㎎／㎏皮下投与）の抗侵害作用は部分的ではあるが有意に抑制された（右図）。

試験例１～３の結果より、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳは全身投与により、非オピオイド性の抗侵害作用を発現することが明らかとなった。また、この効果の発現には脳内および脊髄内のノルアドレナリン神経系が関与する可能性が示唆された。

試験例４　Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用におよぼすベンセラチド（Benserazide 、末梢神経脱炭酸酵素阻害薬）の効果

方法

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００㎎／㎏皮下投与の６０分前にベンセラチドを１㎎／㎏皮下投与し、またはＬ－スレオ－ＤＯＰＳ　４００㎎／㎏皮下投与の３０分前にベンセラチドを２５μｇ／マウス側脳室内に投与し、テールフリック法によってＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０

分後のＬ－スレオ－ＤＯＰＳ誘発抗侵害作用に対するベンセラチドの効果を調べた。

本試験で得られた結果は、すべて平均値±標準誤差で示し、群間の統計学的有意差はスチューデントのｔ－テストあるいはニューマン－キュールステストにより判定し、Ｐ＜０．０５の時有意とした。

結果

結果は第６図に示した。第６図はＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のレイテンシーの変化の程度（ΔLatency（秒））を示す。第６図の左図は、ベンセラチド皮下投与による影響を示し、第６図の右図は、ベンセラチド側脳室内投与による影響を示す。Ｖは溶媒投与群を示し、Ｎ．Ｓ．は対照群と比較して有意差がないことを示す。

第６図から判るように、末梢神経脱炭酸酵素阻害薬であるベンセラチド（ＢＳＺ）の皮下投与ではＬ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害作用に対し有意な影響を与えなかったが（左図）、ベンセラチドを側脳室内に投与した場合にはＬ－スレオ－ＤＯＰＳの抗侵害効果を強く抑制した（右図）。

以上の結果より、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳは全身投与による中枢神経系（脳および脊髄）に入り、そこで脱炭酸酵素の働きにより脱炭酸化され、ノルアドレナリンに転換されて抗侵害作用を示すものと推論される。

試験例５　Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳの経口投与時の抗侵

害作用

方法

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ　２００，４００，８００㎎／kgをマウスに経口投与し、テールフリック法で抗侵害作用を調べた。

得られた結果は、すべて平均値±標準誤差で示し、群間の統計学的有意差はスチューデントのｔ－テストあるいはニューマン－キュールステストにより判定し、Ｐ＜０．０５の時有意とした。

結果

結果は第７図に示した。第７図は、テールフリック法でのＬ－スレオ－ＤＯＰＳの経口投与時の投与量とＬ－スレオ－ＤＯＰＳ投与６０分後のレイテンシーの変化の程度（ΔLatency （秒））との関係を示す（ｎ＝６）。*Ｐ＜０．０５、**Ｐ＜０．０１（溶媒投与群と比較して）。

第７図から判るように、Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳは２００－８００㎎／kgの経口投与で用量依存性の抗侵害作用を示した。いずれも投与後４０分後より有意な効果が認められ、６０分後最大に達し、以後徐々に減弱した。この結果はＬ－スレオ－ＤＯＰＳが経口投与でも有効なことを証明したものである。

以下、実施例により本発明の製剤を詳細に説明する。

実施例１　カプセル剤の製造

Ｌ－スレオ－ＤＯＰＳ２００重量部、賦形剤１６７重

量部、滑沢剤3重量部を均一に混合し、次いで1カプセルあたりL－スレオ－DOPSを200mg含有するように、空カプセルに充填し、カプセル剤とする。

実施例2　カプセル剤の製造

L－スレオ－DOPS100重量部、賦形剤168重量部、滑沢剤2重量部を均一に混合し、次いで1カプセルあたりL－スレオ－DOPSを100mg含有するように、空カプセルに充填し、カプセル剤とする。

上記実施例1及び2の賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、D－マンニトール、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、結晶セルロース、およびそれらの混合物などから選ばれる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなどから選ばれる。

産業上の利用可能性

本発明によれば、スレオ－DOPSが急性痛および慢性痛もしくは持続痛に対して有効な鎮痛効果を発揮することが明らかにされた。従ってスレオ－DOPSは、手術後の痛み、頭痛、偏頭痛、リュウマチの痛み、ヘルペス後神経痛、癌性の痛み、頚肩腕症候群、肩関節周囲炎、脊椎捻挫、変形性脊椎症などの痛み疾患の治療剤として極めて有効である。

請　求　の　範　囲

1. スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛用医薬組成物。

2. 慢性痛または持続痛に対して有効な請求の範囲第１項記載の鎮痛用医薬組成物。

3. スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンがＬ体である請求の範囲第１項または第２項記載の鎮痛用医薬組成物。

4. 脱炭酸酵素阻害剤として、ベンセラチド（Benserazide）およびカルビドーパ（Carbidopa）から選ばれる少なくとも１種を更に含有する請求の範囲第１項から第３項のいずれか１項に記載の鎮痛用医薬組成物。

5. スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンまたはその薬学的に許容し得る酸付加塩および脱炭酸酵素阻害剤を含有するキットの形態にある請求の範囲第４項記載の鎮痛用医薬組成物。

6. 有効量のスレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩をヒトに投与することからなる痛み疾患の治療法。

7. スレオ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）セリンとともに、脱炭酸酵素阻害剤としてベンセラチドおよびカルビドーパから選ばれる少なくとも１種を投与

する請求の範囲第6項記載の治療法。

8. 慢性痛または持続痛を治療する、請求の範囲第6項または第7項記載の治療法。

9. スレオ－3－（3，4－ジヒドロキシフェニル）セリンがL体である請求の範囲第6項から第8項のいずれか1項記載の治療法。

10. 鎮痛用医薬組成物を製造するためのスレオ－3－（3，4－ジヒドロキシフェニル）セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩の使用。

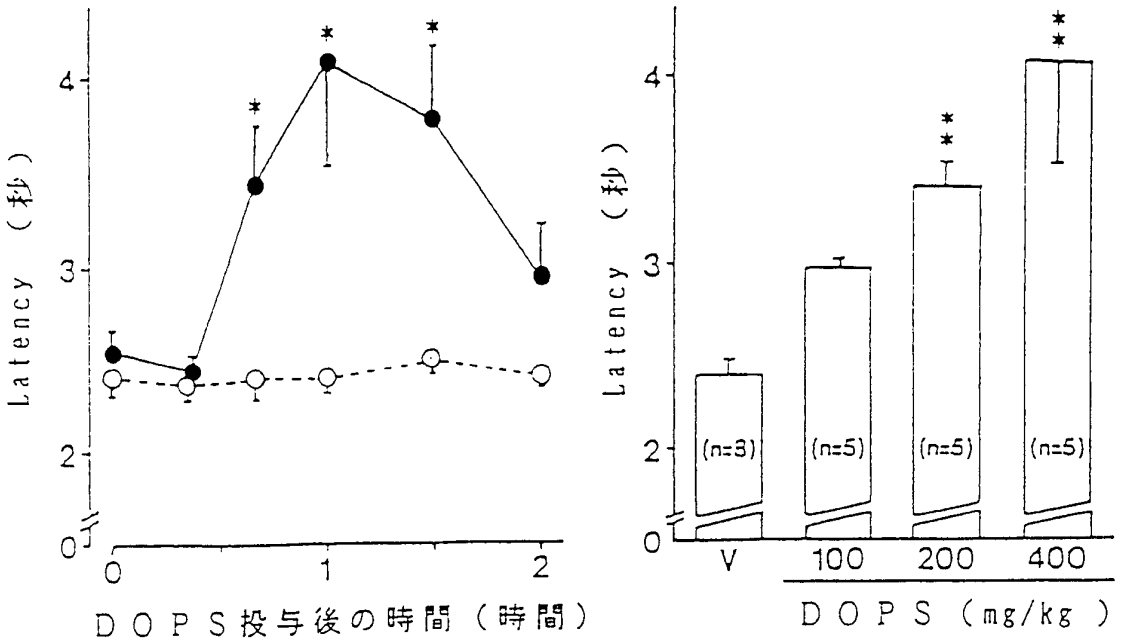
11. 鎮痛用医薬組成物が、慢性痛または持続痛の治療のための組成物である請求の範囲第10項記載の使用。

12. スレオ－3－（3，4－ジヒドロキシフェニル）セリンがL体である請求の範囲第10項または第11項記載の使用。

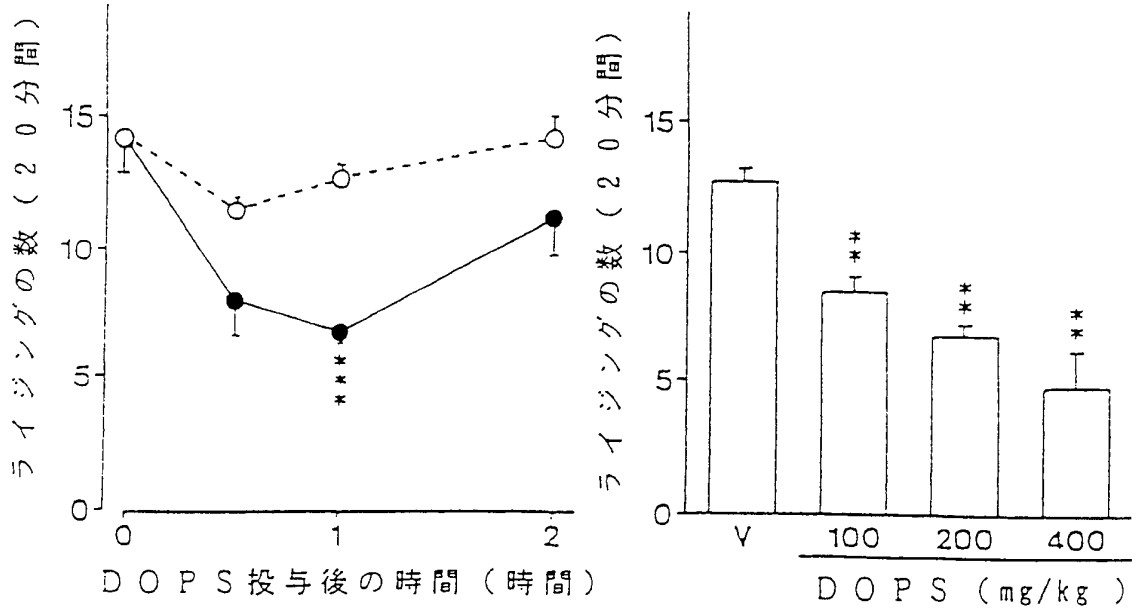
13. 鎮痛用医薬組成物が、スレオ－3－（3，4－ジヒドロキシフェニル）セリンとともに脱炭酸酵素阻害剤としてベンセラチドおよびカルビドーパから選ばれる少なくとも1種を更に含有する請求の範囲第10項から第12項のいずれか1項記載の使用。

14. 鎮痛用医薬組成物が、スレオ－3－（3，4－ジヒドロキシフェニル）セリンおよび脱炭酸酵素阻害剤を含有するキットの形態にある請求の範囲第13項記載の使用。

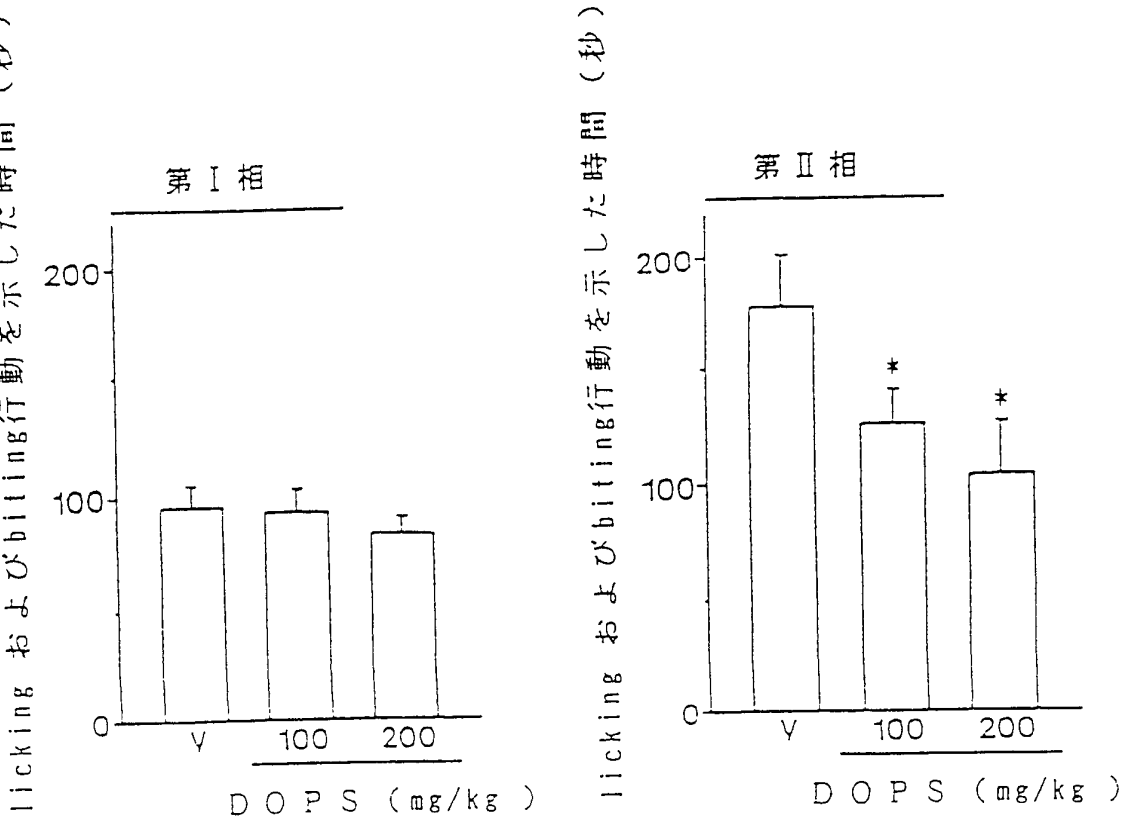
第 1 図


Latency (秒)
0
2
3
4
0
1
2
DOPS投与後の時間 (時間)
Latency (秒)
(n=3)
(n=5)
(n=5)
(n=5)
V
100
200
400
DOPS (mg/kg)

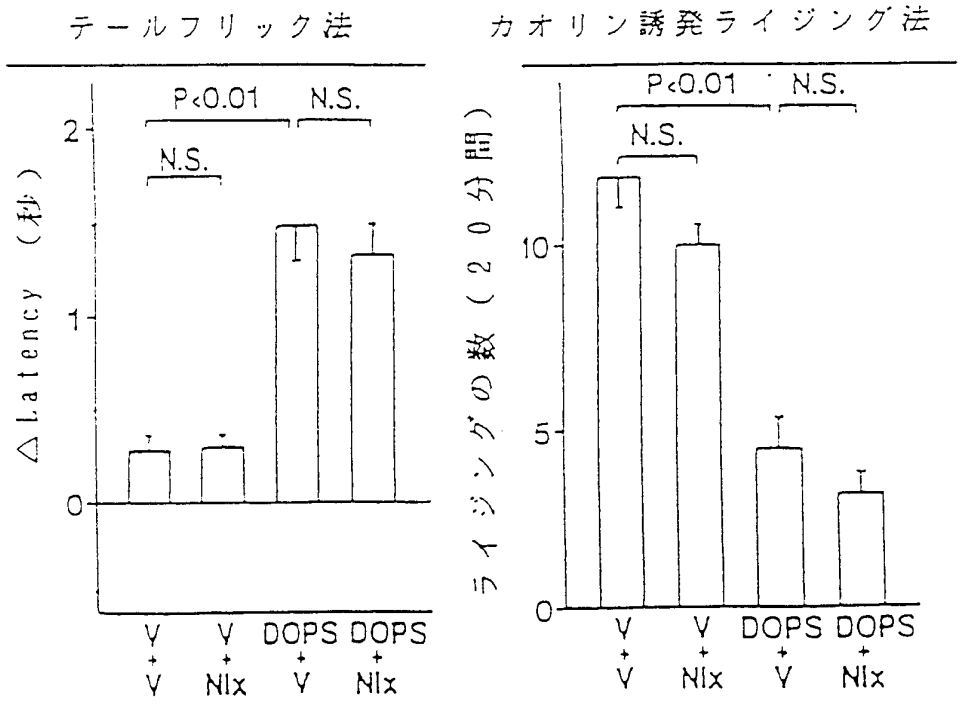
第 2 図


ライジングの数 (20分間)
0
5
10
15
0
1
2
DOPS投与後の時間 (時間)
ライジングの数 (20分間)
V
100
200
400
DOPS (mg/kg)

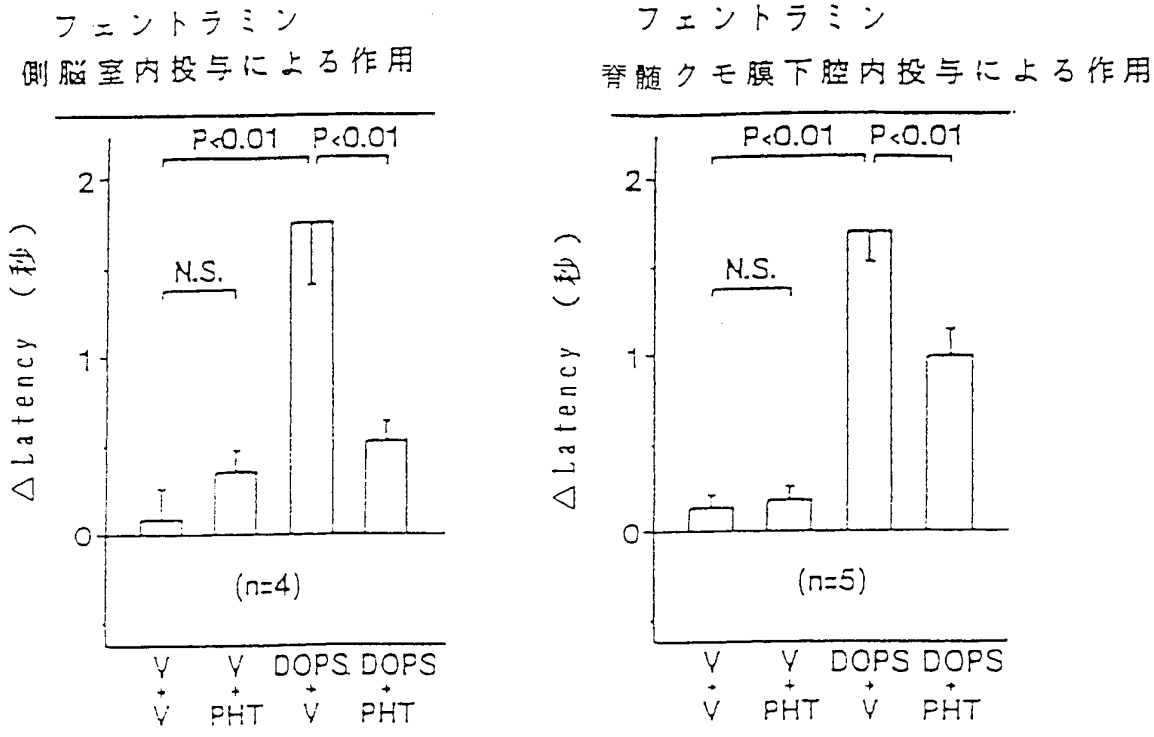
第 3 図


第 I 相
第 II 相
licking および bitting 行動を示した時間（秒）
200
100
0
V
100
200
*
DOPS（mg/kg）

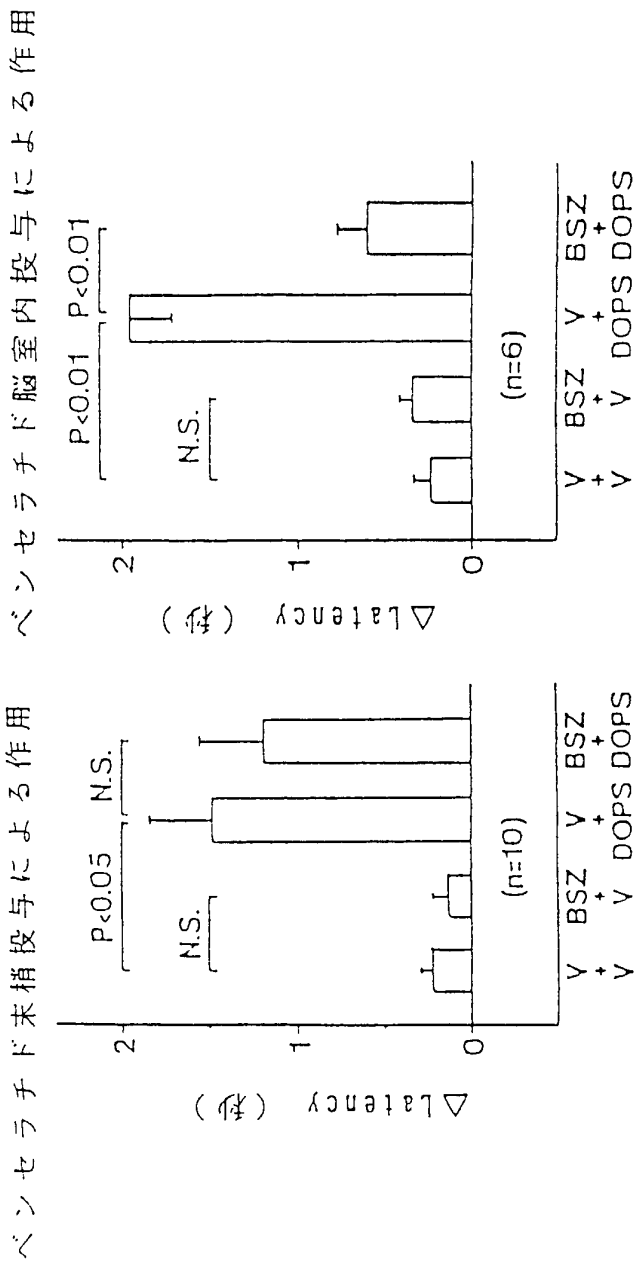
第 4 図


テールフリック法
カオリン誘発ライジング法
P<0.01
N.S.
N.S.
△Latency (秒)
ライジングの数 (20分間)
V + V
V + NIx
DOPS + V
DOPS + NIx

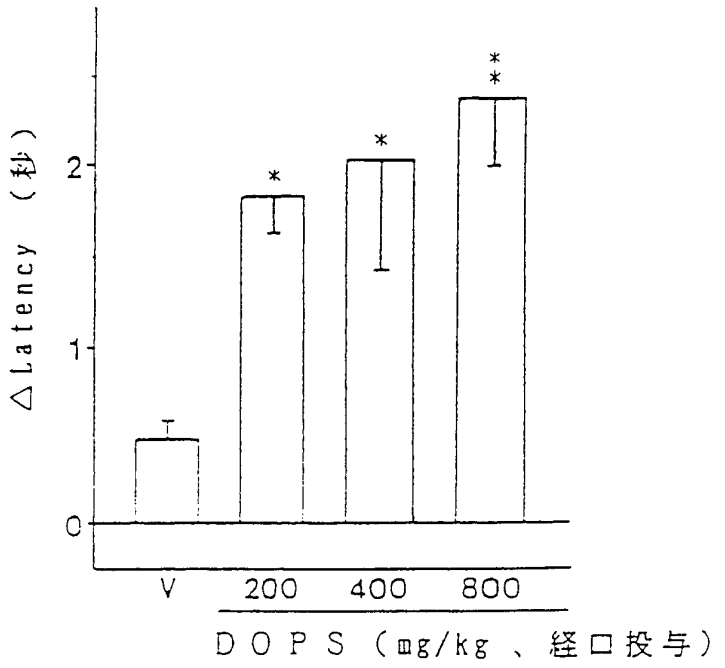
第 5 図


フェントラミン
側脳室内投与による作用
フェントラミン
脊髄クモ膜下腔内投与による作用
P<0.01
P<0.01
N.S.
△Latency (秒)
(n=4)
(n=5)
V + V
V + PHT
DOPS + V
DOPS + PHT

第6図


ベンセラチド末梢投与による作用
ベンセラチド脳室内投与による作用
Δlatency (秒)
2
1
0
N.S.
P<0.05
N.S.
P<0.01
P<0.01
N.S.
(n=10)
(n=6)
V BSZ V BSZ
+ + + +
V V DOPS DOPS

第 7 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 A61K31/195

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. Cl^5 A61K31/195

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	JP, A, 60-67420 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), April 17, 1985 (17. 04. 85) & GB, A, 2146899 & US, A, 4529603	1-5, 10-14
A	JP, A, 52-125630 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), October 21, 1977 (21. 10. 77), (Family: none)	1-5, 10-14
A	JP, A, 51-32540 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), September 12, 1974 (12. 09. 74) (Family: none)	1-5, 10-14

☐ 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	Date of mailing of the international search report
April 7, 1994 (07. 04. 94)	April 26, 1994 (26. 04. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00120

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.: 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6 through 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00120

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl^5 A61K31/195

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^5 A61K31/195

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

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, A, 60-67420（住友化学工業株式会社）, 17. 4月. 1985（17. 04. 85）&GB, A, 2146899&US, A, 4529603	1-5, 10-14
A	JP, A, 52-125630（協和醗酵工業株式会社）, 21. 10月. 1977（21. 10. 77）（ファミリーなし）	1-5, 10-14
A	JP, A, 51-32540（協和醗酵工業株式会社）, 12. 9月. 1974（12. 09. 74）（ファミリーなし）	1-5, 10-14

☐ 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
07. 04. 94

国際調査報告の発送日
26.04.94

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）
松浦新司 印
4C 9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00120

第Ⅰ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1の続き）

法第8条第3項（PCT17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 6－9 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6－9は、人の身体の治療による処置の方法である。

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Ⅱ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2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なかった。