

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年3月19日(19.03.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/054872 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4166 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/036240

(22) 国際出願日: 2019年9月13日(13.09.2019)

(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 2018-172958 2018年9月14日(14.09.2018) JP

(71) 出願人: 国立大学法人富山大学(UNIVERSITY OF TOYAMA) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3190 Toyama (JP). ノーベルファーマ株式会社(NOBELPHARMA CO., LTD.)

[JP/JP]; 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF 茅場町ビル Tokyo (JP).

(72) 発明者: ▲高▼▲崎▼ 一郎(TAKASAKI Ichiro); 〒9308555 富山県富山市五福3190 国立大学法人富山大学内 Toyama (JP). 塩村 仁(SHIOMURA Jin); 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF 茅場町ビル ノーベルファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 新井 沙織(ARAI Saori); 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF 茅場町ビル ノーベルファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 喜多田 好(KITADA Yoshimi); 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF 茅場町ビル ノーベルファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 清水 健次(SHIMIZU Kenji); 〒1040033 東京都中央区

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR ACUTE HERPES ZOSTER PAIN

(54) 発明の名称: 急性帯状疱疹痛の治療剤

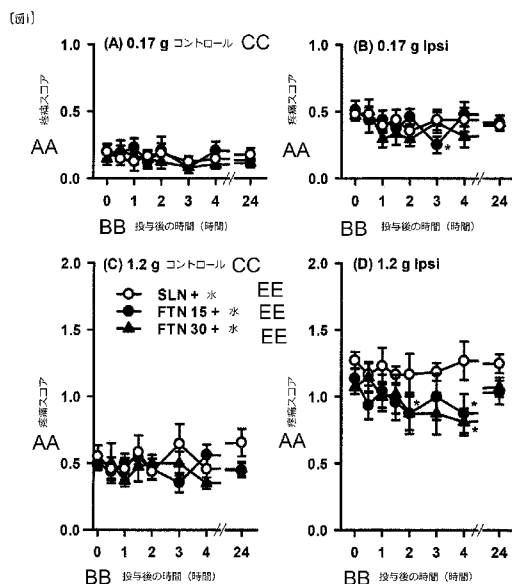


FIG. 1:  
AA Pain score  
BB Time after administration (h)  
CC Control  
EE water

(57) Abstract: [Problem] To provide a therapeutic agent for acute herpes zoster pain. [Solution] A therapeutic agent for acute herpes zoster pain, which comprises as an active ingredient a hydantoin compound selected from the group consisting of phenytoin, fosphenytoin, mephentoin, nirvanol, amino(diphenylhydantoin) valeric acid and ethotoin, and a medicinal composition.

新川一丁目 17 番 24 号 NMF 茅場町ビル  
ーベルファーマ株式会社内 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- ー 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約: 【課題】 急性帯状疱疹痛用の治療薬を提供する。 【解決手段】 フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ (ジフェニルヒダントイン) 吉草酸 及び エトトイン よりなる 群 から 選択 される ヒダントイン系化合物を有効成分として含む、急性帯状疱疹痛の治療剤、及び医薬組成物を提供する。

## 明 細 書

発明の名称：急性带状疱疹痛の治療剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、てんかんの治療薬として使用されている化合物の新規な用途に関する。詳細には、本発明は、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を有効成分として用いた急性带状疱疹痛の治療薬に関する。

### 背景技術

[0002] 带状疱疹は、水痘・带状疱疹ウイルス（*varicella zoster virus*、VZV）の回帰感染により発症する疾患であり、脊髄後根神経節や三叉神経節などの感覚神経節に潜伏感染していたVZVの再活性化によって生じる。VZVは、初感染により水痘（水ぼうそう）を生じ、治癒後、感覚神経節に潜伏感染する。免疫力低下やストレスなどが原因となりウイルスが再活性化すると、神経節内で増殖したVZVは一次感覚神経の軸索を伝って末梢に伝播し、皮膚に水疱を作る。感覚神経節の支配領域带状に皮膚病変を生じることから、带状疱疹とよばれ、神経痛や感覚異常などの神経病変を生じる。

[0003] 带状疱疹にみられる痛みはその皮膚症状から想像されるものよりも強烈であり、70%以上の患者が夜も眠れないほどの激痛を体験する。带状疱疹患者の大部分は、皮疹の治癒とともに疼痛も消失するが、患者の10%前後は皮疹の治癒後も痛みが長年にわたって残存することがある。これは带状疱疹後神経痛とよばれ、持続的な灼熱感や鈍痛、周期的に起こる電撃痛や刺痛、服がこすれただけでも激しい痛みを感じるアロディニアなど、様々な種類の痛みを訴える。带状疱疹は高齢者や免疫の低下した患者に多く発症し、带状疱疹後神経痛への移行率も高齢者に高いため、高齢化が急速に進み、ストレスの多い現代社会では、带状疱疹及び带状疱疹後神経痛の患者数が今後ますます

ます増加すると予想される（非特許文献1）。

[0004] 即ち、带状疱疹における疼痛には、皮疹の出現する前からあるいは皮疹の出現と同時に生じる炎症による急性带状疱疹痛と、急性期の炎症によって神経に強い損傷が生じることに起因し、带状疱疹の皮疹治癒後も疼痛が持続する带状疱疹後神経痛とがある。急性带状疱疹痛、带状疱疹後神経痛とも、日常生活を困難にすることが少なくない。

[0005] 急性带状疱疹痛の治療には、現在、鎮痛薬として、主に非ステロイド性抗炎症薬（アスピリン、エテンザミド、ロキソニン、イブプロフェン、ジクロフェナク等）や鎮痛剤（アセトアミノフェン）が用いられ、疼痛強度が高い疼痛にはオピオイド（モルヒネ、リン酸コデイン、オキシコドン）が用いられることもある。また、急性带状疱疹そのものの治療を行う目的で抗ウイルス剤（ビタラビン、アシクロビル、バラシクロビル等）が用いられている。

[0006] 一方、带状疱疹後神経痛の治療には、主にプレガバリンが用いられており、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、イミプラミン等）、ノルトリプチリン、ガバペンチン等が用いられることもある。これら薬剤の効果が認められない場合には、鎮痛補助剤として抗てんかん薬が用いられている。

[0007] 現在のところ、既存の鎮痛薬では激しい带状疱疹後神経痛を緩和できていないのが現状であり、また、带状疱疹後神経痛の適応を有する薬剤は経口薬しかないため、速効性を有する有効な鎮痛薬の開発が急務となっている。

[0008] そして、急性带状疱疹の痛みの強さそのものが带状疱疹後神経痛の発症のリスクファクターであることが指摘されていることから、带状疱疹後神経痛への移行を低減するためにも、早期に急性带状疱疹痛を抑制又は治療することが必要であり、より使い勝手のよい急性带状疱疹痛薬の開発が求められている。

[0009] 一方、てんかんの治療薬としては、現在ヒダントイン系薬剤として、例えば、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトイン等が使用されており、ヒダントイン系薬剤では、脳内の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害し

て、脳の異常興奮を抑制することで抗痙攣作用を示すというメカニズムが提示されている。そして、これらのてんかんの治療薬は神経障害性疼痛にも効果があるとされているが、現在まで急性期の疼痛に対しても効果があるという報告は存在しない。

## 先行技術文献

## 非特許文献

[0010] 非特許文献1：薬学雑誌、131巻、2号、299－306頁、2011年

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、新たな急性帯状疱疹疼痛の治療薬を提供することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

[0012] すなわち本発明は、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を有効成分として含む、急性帯状疱疹疼痛の治療剤、を提供する。

[0013] 更に、本発明は、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物、及び、薬学的に許容される担体、を含む急性帯状疱疹疼痛治療用の医薬組成物、を提供する。

[0014] 別の実施形態では、本発明は、急性帯状疱疹疼痛の治療のための、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を提供する。

[0015] 更に別の実施形態では、本発明は、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を患者に投与することを含む、急性帯状疱疹疼痛の治療方法を提供する。

## 発明の効果

[0016] 本発明のフェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を含む治療剤を帯状疱疹患者に投与することにより、急性帯状疱疹痛の治療が可能となる。

## 図面の簡単な説明

[0017] [図1]帯状疱疹痛モデルマウスの疼痛反応に対するホスフェニトインの効果を示す図である。ホスフェニトイン（F T N）投与は、ホスフェニトインナトリウムとして15又は30mg/kgであり、コントロールとして生理食塩水（S L N）を用いている。

## 発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0019] 本発明において、投与対象（患者）は、温血動物であり、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。一実施形態では、投与対象はヒトである。

[0020] 有効成分

本発明の治療剤で用いる有効成分は、フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物である。フェニトインは、日本薬局方に収載されており、例えばアレビアチンの販売名で大日本住友製薬株式会社から又はヒダントールの販売名で第一三共株式会社から販売されており、ホスフェニトインは、ホストインの販売名でエーザイ株式会社から販売されている。そして、ホスフェニトインは、フェニトインのプロドラッグである。そして、エトトインは、アクセノンの販売名で大日本住友製薬株式会社から販売されている。一方、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸は現在市販されてはいないが、てんかんの治療薬として古くから公知の化合物である。なかでも、フェニトイン、ホスフェニトインが好ましく、特にホスフェニトインが推奨される。

[0021] 特に、ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物であるフェニトインに加水分解されフェニトインとして作用するものであり、フェニトインの有する副作用が軽減されており、好ましく使用される。

[0022] これらの有効成分は、単独で使用可能であり、又は、複数を組み合わせて使用することも可能である。

[0023] 有効成分の光学異性体

本発明の有効成分であるヒダントイン系化合物が不斉中心を含有する場合、例えばエトトインの場合、ラセミ体およびラセミ混合物、単一鏡像異性体として存在してよい。本発明は、単一種として、またはその混合物としての何れかの、化合物の全てのこのような異性体を包含するものとする。

[0024] 有効成分の塩

本発明の有効成分であるヒダントイン系化合物は、塩の形態で使用することもできる。例えば、ホスフェニトインはリン酸基を有しており、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸は、アミノ基とカルボキシル基を有しており、それらの薬学的に許容される塩の形態も使用可能である。

[0025] 本発明において「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩を指す。本発明のヒダントイン系化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基及び有機塩基を含む、薬学的に許容される非毒性塩基から調製することができる。例えば、そのような塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二及び第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二及び第一）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。なかでも、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩が好ましい。特に、ホスフェニトインの場合は、そのナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、特にナトリウム塩が推奨される。

[0026] 一方、本発明の有効成分であるヒダントイン系化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、薬学的に許容される非毒性の無機酸及び有機酸から調

製することができる。そのような酸には、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。

[0027] 特に、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸のように分子内に酸性基と塩基性基の両方を有する場合は、両性イオンの形態で存在することもできる。

[0028] 本明細書において、ヒダントイン系化合物への言及は薬学的に許容される塩も含むものであることは当然理解される。

[0029] 本発明で用いる有効成分の適切な投薬量レベルは、通常約0.01～500mg／患者体重kg／日であり、単回または複数回投与で投与することができる。適した投薬量レベルは、約0.01～250mg／kg／日、約0.05～100mg／kg／日、または約0.1～50mg／kg／日であり得る。この範囲内で、投薬量は0.05～0.5、0.5～5または5～50mg／kg／日であってよい。有効成分は、1日に1～4回の投与レジメで投与されてもよいし、1日に1回または2回投与されてもよい。

[0030] しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投薬頻度は変動し、用いる具体的な有効成分の活性、その有効成分の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与様式および回数、排出速度、薬剤の組み合わせ、特定の症状の重症度、および治療を受けるホストを含む、多様な要因に依存することは当業者に理解される。

[0031] 本発明の有効成分は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射または注入、皮下注射、または移植）、吸入スプレー、鼻腔、膣、直腸、舌下、口内または局所の投与経路によって投与してよく、単独又は一緒に、各々の投与経路に適切な従来の無毒の薬学的に許容される担体を含有する適切な投薬単位製剤に処方され得る。

[0032] 医薬組成物

本発明の治療剤の有効成分は、薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物として患者に投与される。医薬組成物としては、経口、経直腸、局所、ならびに非経口（例えば、皮下、筋肉内および静脈内）投与に適した組成物が挙げられるが、所定の症例における最も適した経路は、具体的な宿主、ならびに有効成分の投与対象の病状の性質および重症度に依存する。

[0033] 一般に、医薬組成物は、有効成分を液体担体または微粉碎した固体担体または両方と均一にかつ均質に会合させ、その後、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物中の有効成分は、疾患の過程または症状への効果を生じるために十分な量を含む。

[0034] 有効成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、乳濁液、溶液、硬または軟カプセル、あるいはシロップもしくはエリキシル剤に製剤化される。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造のための当分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適した無毒の製薬上許容される賦形剤と混合して含有する。これらの賦形剤は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアガム；ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期にわたる持続的な作用をもたらすために既知技法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いればよい。また、それらは従来公知の方法によってコーティングして、制御放出のための浸透圧による治療錠剤を形成

してもよい。また、即時放出のための経口錠剤、例えば高速溶解錠剤もしくはウエハー、急速溶解錠剤または急速溶解フィルムなどを処方することもできる。

[0035] また、経口使用のための製剤は、有効成分が不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤、あるいは有効成分が水または油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提示されてもよい。

[0036] 水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した有効成分を含有する。そのような賦形剤は、沈殿防止剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcantガムおよびアラビアガムであり；分散剤または湿潤剤は、天然に存在するリン脂質、例えばレシチン、または、アルキレン酸化物と脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど、またはエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。また、水性懸濁液は、防腐剤、例えばエチルまたはn-ブロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、着色剤、香味剤、および甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンを含有してもよい。

[0037] 油性懸濁液は、有効成分を、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油に、または流動パラフィンなどの鉱油に懸濁することによって処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。上記に示したものなどの甘味剤および香味剤を添加し、美味な経口調製物を得ることが

できる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することにより保存することができる。

[0038] 水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末および顆粒は、有効成分を、分散剤または湿潤剤、沈殿防止剤および1以上の防腐剤と混合して提供する。適した分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤は、すでに上に述べたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味料、香味料および着色剤も存在してよい。

[0039] また、本発明の医薬組成物は、水中油型乳濁液の形態で存在することができる。油性相は、植物油、例えばオリーブ油またはラッカセイ油、または鉱油、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であってよい。適した乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアラビアガムまたはトラガカントガム、天然に存在するリン脂質、例えばダイズ、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートである。また、これらの乳濁液は甘味料および香味剤を含有してもよい。

[0040] シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに処方することができる。また、そのような製剤は、粘滑剤、防腐剤および香味料および着色剤を含有してもよい。

[0041] 本発明の医薬組成物は、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、上記の分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用いて、既知技術によって処方することができる。また、滅菌注射用製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液としてもよい。許容されるビヒクル又は溶媒には、水、リンゲル液および等張食塩水溶液が挙げられる。更に、油性の懸濁液用のビヒクル又は溶媒として、滅菌不揮発油、例えば、合成モノーもしくはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発油が挙げられる。

[0042] また、本発明の医薬組成物は、薬物の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのために直腸で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

[0043] 経皮吸収のような局所投与には、本発明の有効成分を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液等が用いられる。同様に、経皮パッチも局所投与に使用される。

[0044] 上記形態の中でも、本発明の医薬組成物は、注射剤、経口剤または経皮吸収製剤が好ましい。

[0045] 更には、本発明の治療剤は急性の帯状疱疹痛治療に用いられるので、医薬組成物としては、投与後に直ちに血中濃度が上がり効果を発揮できるよう、注射用、特に静脈注射用の製剤が好ましい。

## 実施例

[0046] 以下に具体的な実施形態を挙げて本発明を説明するが、本発明はその実施形態に限定されるものではなく、それらにおける様々な変更および改変が当業者によって、添付の特許請求の範囲に規定される本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく実行され得ることが理解される。

### [0047] 実験動物

実験には雌性C57BL/6Jマウス（実験開始時6週齢、体重18–20g、日本SLC）を使用した。飼育は12時間の明暗サイクル（午前7時から午後7時まで明期）、室温 $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の環境下で行った。水と飼料（CA-1；日本クレア）は自由摂取させた。

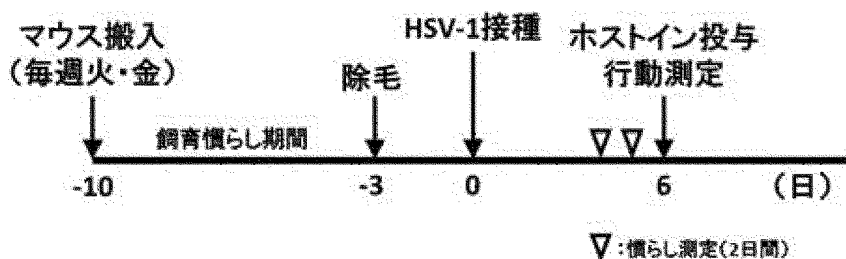
[0048] 雄性マウスを使用した場合、除毛した雄性マウス同士を同ケージにて飼育すると、けんかにより除毛した皮膚に損傷が見られ、HSV-1由来の皮疹との区別がつかなくなる。また、けんかによりマウスの行動が過敏となることがあり、疼痛反応の測定に悪影響を及ぼす。雌性マウスでは、そのようなけんかは少なく、雄性マウスに比べおとなしいため、以下のHSV-1感染

実験には、雌性マウスを使用している。

#### [0049] ウイルス接種

マウスを搬入後、1週間程度の慣らし飼育を行った（下記の研究スケジュール表参照）。マウスをpentobarbital（50mg/kg、腹腔内）麻酔下、右後肢および腹部をバリカンと除毛クリームを用いて脱毛した。脱毛3日後、マウスを無麻酔下保定し、後肢膝関節下部（脛）の表皮を10本に束ねた27G注射針で乱切し、 $1 \times 10^6$  plaque-forming unit/ $10 \mu\text{l}$ のHSV-1（7401H株）を滴下・塗布することにより感染させた。

#### [0050] [表1]



#### [0051] 薬物投与

ホスフェニトインナトリウム注射液（製品名：ホストイン（登録商標）静注750mg）を生理食塩水にて希釈し、マウス体重10gあたり0.1mLの容量で尾静脈より注射した。検討したホスフェニトインの用量は、ホスフェニトインナトリウムとして15又は30mg/kgである。一方、コントロールとして薬剤を加えない生理食塩水を投与する。

#### [0052] 疼痛様行動の測定

マウスを、金網を敷いた観察用ケージ（W10×D10×H15cm）に入れ、約30分間放置して実験環境に馴れさせた。強度が0.17gと1.20gの2種類のvon Frey filament（以下VFF）を、マウスの後肢足蹠に軽く曲がる程度に当てて刺激した。VFF刺激に対するマウスの反応（行動）を観察し以下のようにスコアをつけた：0＝反応なし；1＝後肢を上げる（lifting）；2＝VFFから後肢を素早く逃避

する、あるいは後肢を振る（flinching）。各VFFについて、この刺激を6回繰り返し、そのスコアの平均を疼痛関連スコアとした。尚、下記で説明するとおり、マウスは、ウイルス感染させた側（HSV-1接種側）とウイルス感染させていない側（HSV-1非接種側）の双方で、同様の実験を行っている。

[0053] 疼痛様行動の測定は、すべてのマウスに带状疱疹様の皮疹が発症し、かつ安定して疼痛様行動が見られる、HSV-1接種6日目に行った。

薬物投与後、マウスの測定への「馴れ」を最大限に減少させる目的で、測定に1時間以上の間隔をあけて行った。したがって、1つの用量につき、以下の2群に分けて疼痛様行動を観察した。

A群測定：0（pre）、60分、120分、240分、24時間後

B群測定：0（pre）、30分、90分、180分、24時間後

なお、A群およびB群について、それぞれ8匹のマウスを用いた実験を行った。その結果、24時間点については16匹、その他の時間点については8匹のマウスによる実験結果を得た。

[0054] データ解析

行動測定を行ったA群、B群のデータをまとめ、平均値±標準誤差で示した。有意差検定は、RM-ANOVAを使用し、多重比較としてDunnett's test（コントロールとの比較）を行った。

[0055] 実施例1

HSV-1接種6日目に観察される急性带状疱疹痛（後肢足蹠への0.17gおよび1.2gの刺激に対する過敏反応）に対する、ホスフェニトイン（ホスフェニトインナトリウムとして15および30mg/kg、尾静脈投与）の効果を検討した。

[0056] (1) HSV-1接種6日後のマウスに、ホスフェニトインナトリウム（FTN）15又は30mg/kg、および、コントロールとして生理食塩水（SLN）を尾静脈投与した。

(A) HSV-1非接種側における0.17g刺激に対する反応、(B) H

S V-1 接種側における 0.17 g 刺激に対する反応、(C) H S V-1 非接種側における 1.2 g 刺激に対する反応、(D) H S V-1 接種側における 1.2 g 刺激に対する反応を調べた。

[0057] ホスフェニトインナトリウム 15 又は 30 mg/kg の尾静脈投与は H S V-1 非接種側の反応に影響をおよぼさなかった (図 1 (A) および (C))。接種側における痛覚過敏反応 (0.17 g の刺激に対する過敏反応) に対し、ホスフェニトインナトリウム 30 mg/kg 投与群において投与後 1 時間以降に抑制傾向が見られた (図 1 (B))。ホスフェニトインナトリウム 15 mg/kg 投与群の投与後 3 時間において、コントロール (生理食塩水投与群) と比較して有意な抑制が見られた ( $P < 0.05$ 、図 1 (B))。接種側における痛覚過敏反応 (1.2 g の刺激に対する過敏反応) に対し、ホスフェニトインナトリウム 15 および 30 mg/kg は、抑制効果を示した (図 1 (D))。15 mg/kg 投与群においては投与 2 および 4 時間後において、30 mg/kg 投与群においては投与 4 時間後において、コントロールと比較して有意な抑制効果が見られた ( $P < 0.05$ )。

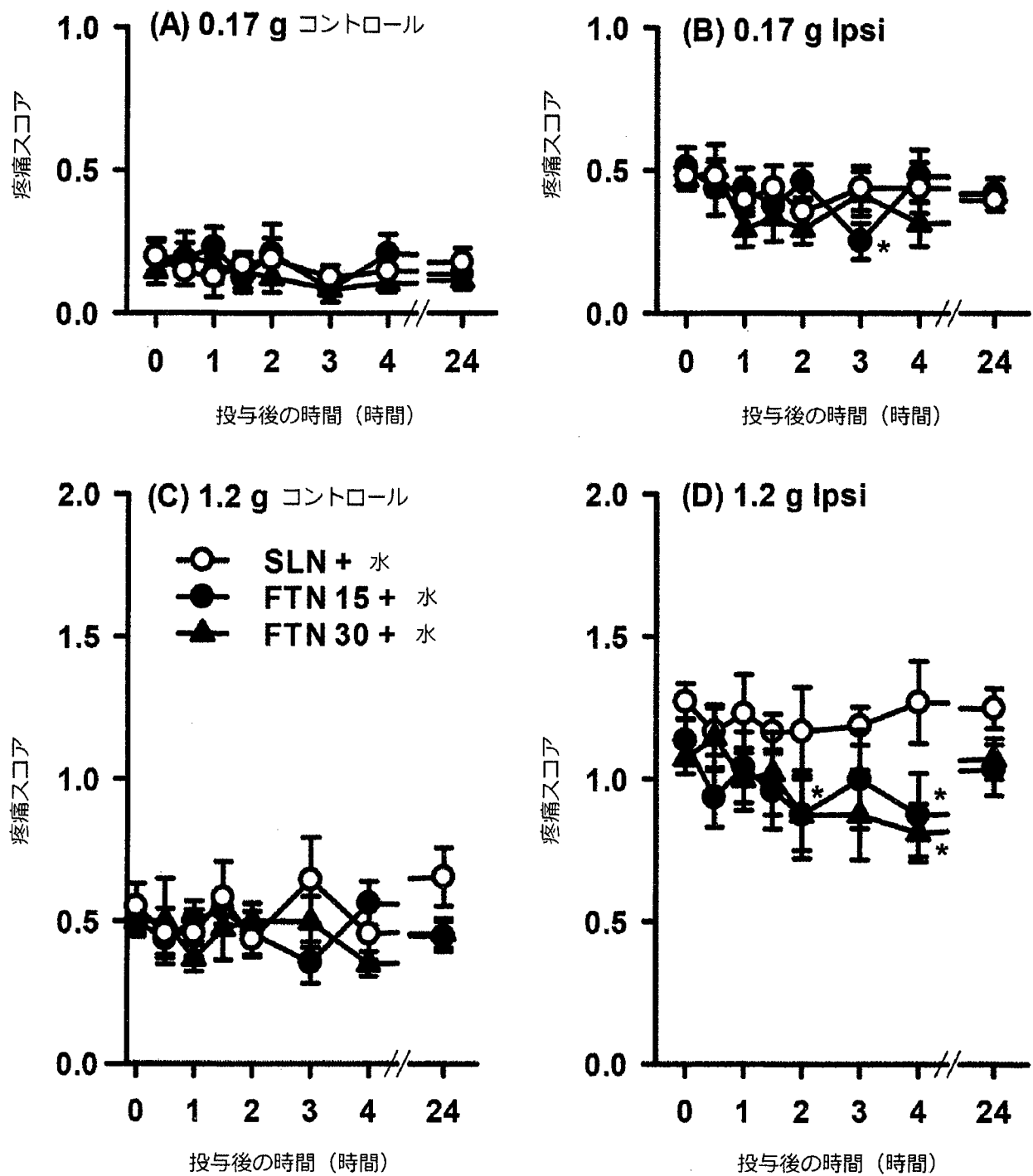
### 産業上の利用可能性

[0058] 本発明の治療薬は、急性带状疱疹痛の治療薬となり得、急性带状疱疹痛の治療の選択肢が増え、幅広い患者に適応可能となる。

### 請求の範囲

- [請求項1]           フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物を有効成分として含む、急性帯状疱疹痛の治療剤。
- [請求項2]           前記有効成分が、フェニトインまたはホスフェニトインである請求項1に記載の治療剤。
- [請求項3]           前記有効成分が、ホスフェニトインである請求項1に記載の治療剤。
- [請求項4]           フェニトイン、ホスフェニトイン、メフェニトイン、ニルバノール、アミノ（ジフェニルヒダントイン）吉草酸及びエトトインよりなる群から選択されるヒダントイン系化合物、及び薬学的に許容される担体、を含む、急性帯状疱疹痛治療用の医薬組成物。
- [請求項5]           注射剤、経口剤または経皮吸収製剤である、請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6]           注射剤である、請求項4に記載の医薬組成物。

[図1]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036240

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/4166 (2006.01) i, A61K31/675 (2006.01) i, A61P25/04 (2006.01) i, A61P31/22 (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)

Int.Cl. A61K31/4166, A61K31/675, A61P25/04, A61P31/22

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019

Registered utility model specifications of Japan 1996-2019

Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 01/00191 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 04 January 2001, claims, page 2, lines 15-21, examples & AU 5824800 A                                                                                      | 1-6                   |
| Y         | AHMED, A. et al., Vericella Zoster Virus: structure, mode of transmission and treatment, Life Science Journal, 2017, vol. 14, no. 12, pp. 96-103, particularly, p.100, left column, last paragraph | 1-6                   |

|                                                                                                |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | <input type="checkbox"/> See patent family annex. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "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                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "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                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "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                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                          |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>30.09.2019                                                  | Date of mailing of the international search report<br>15.10.2019 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan | Authorized officer<br><br>Telephone No.                          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/036240

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | 村川和重ら, 带状疱疹に関連する痛みの病態と治療－带状疱疹後神経痛を中心に, 医学のあゆみ, 2007, vol. 223, no. 9, pp. 747-752, particularly, pp. 747, 748, left column, first paragraph, (MURAKAWA, Kazushige et al., Herpes zoster and postherpetic neuralgia, Journal of Clinical and Experimental Medicine) | 1-6                   |
| A         | JP 2001-500121 A (ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION) 09 January 2001, claims, examples & US 2001/0008889 A1, claims, examples & WO 1998/007447 A1 & EP 942752 A1 & AU 4078897 A & CA 2264182 A                                                                      | 1-6                   |
| A         | DE QUEIROZ, R. B. et al., Antinoiceptive effect of Hydantoin 3-Phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione in mice, Molecules, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 974-986                                                                                              | 1-6                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P31/22(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. A61K31/4166, A61K31/675, A61P25/04, A61P31/22

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 | 1971-2019年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2019年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2019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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Y               | WO 01/00191 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2001.01.04, 特許請求の範囲, 第2頁第15～21行, 実施例 & AU 5824800 A                                                                        | 1-6            |
| Y               | AHMED, Ayesha et al., Vericella Zoster Virus: Structure, Mode of Transmission and Treatment, Life Science Journal, 2017, Vol.14, No.12, pp.96-103, 特に p.100 左欄最終段落 | 1-6            |

☒ 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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.09.2019

国際調査報告の発送日

15.10.2019

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)

榎本 佳予子

4 C

9638

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<br>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<br>請求項の番号 |
| Y                     | 村川和重ら, 带状疱疹に関連する痛みの病態と治療—带状疱疹後神経痛を中心に, 医学のあゆみ, 2007, Vol. 223, No. 9, pp. 747-752, 特に p. 747~p. 748 左欄第 1 段落                                                                       | 1-6            |
| A                     | JP 2001-500121 A (アルゴス ファーマシューティカル コーポレーション) 2001.01.09, 特許請求の範囲, 実施例<br>& US 2001/0008889 A1, 特許請求の範囲, 実施例<br>& WO 1998/007447 A1 & EP 942752 A1 & AU 4078897 A<br>& CA 2264182 A | 1-6            |
| A                     | DE QUEIROZ, Ronaldo Bezerra et al., Antinoiciceptive Effect of Hydantoin 3-Phenyl-5-(4-ethylphenyl)-imidazolidine-2,4-dione in Mice, Molecules, 2015, Vol. 20, No. 1, pp. 974-986  | 1-6            |