(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
2024年11月28日(28.11.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/242158 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/018940

(22) 国際出願日： 2024年5月23日(23.05.2024)

(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 2023-086153 2023年5月25日(25.05.2023) JP

(71) 出願人: 丸石製薬株式会社(**MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5380042 大阪府大阪市鶴見区今津中２丁目４番２号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 久保 えり香(**KUBO Erika**); 〒5380042 大阪府大阪市鶴見区今津中２丁目２番１８号 丸石製薬株式会社 中央研究所内 Osaka (JP). 山村 睦朗(**YAMAMURA Yoshiro**); 〒5380042 大阪府大阪市鶴見区今津中２丁目２番１８号 丸石製薬株式会社 中央研究所内 Osaka (JP). 島田 昌一(**SHIMADA Shoichi**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 山本 雪子(**YAMAMOTO Yukiko**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘１番１号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

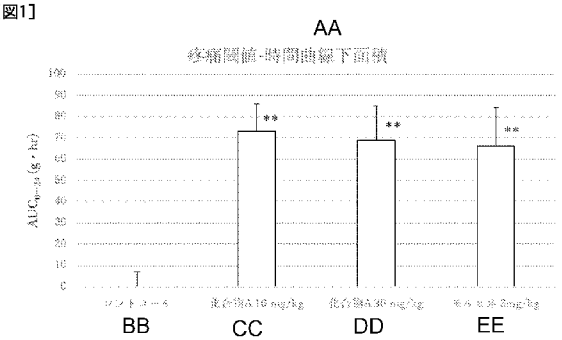
(74) 代理人: 岩谷 龍(**IWATANI Ryo**); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島２丁目１番３１号 京阪堂島ビル６階 Osaka (JP).

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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,

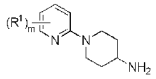
(54) **Title:** COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER PAIN

(54) 発明の名称： がん性疼痛予防又は治療用組成物

［図1］



AA Pain threshold-time area under the curve
BB Control
CC Compound A 10 mg/kg
DD Compound A 30 mg/kg
EE Morphine 3 mg/kg



(I)

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a prophylactic or therapeutic agent for cancer pain. The present invention provides a pharmaceutical composition for preventing or treating cancer pain, the composition comprising a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. [In the formula, m is an integer of 1-4; and R^1 is independently selected from the group consisting of a hydrogen atom, a halogen atom, a methyl group optionally substituted with 1-3 halogen atoms, a methoxy group optionally substituted with 1-3 halogen atoms, and a methylthio group optionally substituted with 1-3 halogen atoms.]

WO 2024/242158 A1

［続葉有］

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約:本発明は、がん性疼痛の予防又は治療薬を提供することを目的とする。本発明は、下記式(I)で示される化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、がん性疼痛を予防又は治療するための医薬組成物を提供する。[式中、mは1～4の整数であり;R^1は水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

明　細　書

発明の名称 ： がん性疼痛予防又は治療用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、がん性疼痛予防又は治療用組成物に関する。

背景技術

[0002] がんは我が国の死因の上位を占める三大疾病の一つである。がんの症状は、その種類や部位によって様々であるが、代表的な症状にがん性疼痛がある。がん性疼痛は、進行がん患者全体では７０～８０％の患者に存在すると言われている。

[0003] がん患者のＱＯＬ（Ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　Ｌｉｆｅ）の向上のためにはがんの痛みからの解放が必須であると考えられている（非特許文献１）。

[0004] がん性疼痛に対する薬物療法では、鎮痛薬をＷＨＯ方式三段階除痛（鎮痛）ラダーの順に選択することが基本であり、痛みの程度に対して鎮痛薬が選択される。第二段階、第三段階と段階が上がるにつれて、オピオイドを中心とした薬物治療になる。しかしながら、オピオイドは、依存性（精神依存性、身体依存性）、耐性（鎮痛耐性）、傾眠等を含めた様々な副作用を生じることが知られている。

[0005] オピオイドを除く多くの薬剤は、がん性疼痛動物モデルにおいて、単回投与でがん性疼痛に対し効果を示さないことが報告されている（非特許文献２～７）。非オピオイド鎮痛薬であるプレガバリンは、がん性疼痛動物モデルにおいて効果があったことが報告されているが、副作用として、めまい、傾眠、意識消失等の鎮静作用が見られることが知られている（非特許文献２及び８）。非特許文献９には、プレガバリンの中枢神経系への評価として、ラットにおける協調運動能及び自発運動量をローターロッド法及びＳｕｐｅｒｍｅｘ法を用いて評価した結果が記載されており、プレガバリンは鎮痛作用を示す投与量よりも低い投与量で中枢神経機能を抑制（協調運動能を阻害）することが知られている（非特許文献９の表２）。

[0006] そのような状況下、がん性疼痛に対し有効な治療薬の開発が望まれている。

[0007] 一方、１－（６－クロロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－アミン（以下「化合物Ａ」とも称する）がセロトニン３受容体アゴニストであることが知られている（特許文献１及び２）。また、特許文献３には、慢性疼痛を予防又は治療するための化合物Ａを含むセロトニン３受容体アゴニスト及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物が開示されている。ここで、慢性疼痛は、「治癒に要すると予測される時間を超えて持続する痛み、あるいは進行性の非がん性疾患に関連する痛み」と定義されている（非特許文献１）。当該組成物が、がん性疼痛に対して効果があることは知られていない。また、当該セロトニン３受容体アゴニストと、セロトニンが関与する点で共通するＳＳＲＩ（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）やＳＮＲＩ（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）は、がん性疼痛動物モデルにおいて、がん性疼痛に対し効果を示さないことが報告されている（非特許文献２及び３）。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1：医療用麻薬　適正使用ガイダンス　厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課　平成２９年４月

非特許文献2：Mohammad Zafar Imam et al, Assessment of the anti-allodynic efficacy of a glycine transporter 2 inhibitor relative to pregabalin and duloxetine in a rat model of prostate cancer-induced bone pain、Pharmacological Reports、2020年7月26日、第72巻、1418-1425頁

非特許文献3：Mohammed El Mouedden et al, Pharmacological evaluation of opioid and non-opioid analgesis in a murine bone cancer model of pain、Pharmacology, Biochemistry and Behavior、2007年1月12日、第86巻、458-467頁

非特許文献4：Janette Nallely Corona-Ramos et al, The effect of Gabape

ntin and Tramadol in Cancer Pain Induced by Glioma Cell in Rat Femur、Drug Development Research、2017年、第78巻、173-183頁

非特許文献5：Simeng Ma et al, Amitriptyline influences the mechanical withdrawal threshold in bone cancer pain rats by regulating glutamate transporter GLAST、Molecular Pain、2019年、第15巻、1-12頁

非特許文献6：Tansy Donovan-Rodriguez et al, Gabapentin Normalizes Spinal Neuronal Responses That Correlate with Behavior in a Rat Model of Cancer-induced Bone Pain、Anesthesiology、2005年、第102巻、132-140頁

非特許文献7：Osamu Saito et al, Analgesic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and morphine in a mouse model of bone cancer pain、Journal of Anesthesia、2005年、第19巻、218-224頁

非特許文献8：ヴィアトリス製薬株式会社、リリカ（登録商標）カプセル及びＯＤ錠の25mg、75mg及び150mgの添付文書、2022年7月改訂（第３版）

非特許文献9：北野　裕ら、日薬理誌、2019年、第154巻、352-361頁

[0009] 特許文献1：特開昭５６－３６４８１号公報

特許文献2：特開平７－１４５１６６号公報

特許文献3：特許第７０９０３４４号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、がん性疼痛の予防又は治療薬を提供することを目的とする。

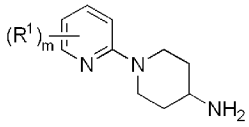
課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記の一般式（Ｉ）で表される化合物が、優れたがん性疼痛の予防又は治療効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明は以下の組成物に関する。

［１］下記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、がん性疼痛を予防又は治療するための医薬組成物。

[化1]



(I)

［式中、

ｍは１～４の整数であり；

Ｒ１は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される］

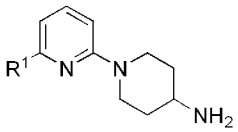
［２］Ｒ１がそれぞれ独立してハロゲン原子である、上記［１］に記載の医薬組成物。

［３］各Ｒ１が塩素原子である、上記［１］又は［２］に記載の医薬組成物。

［４］ｍが１である、上記［１］～［３］いずれか１つに記載の医薬組成物。

［５］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が下記式（Ｉ’）：

[化2]



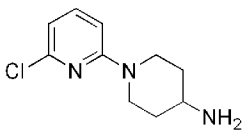
(I')

［式中、Ｒ１は前記と同一の意味を有する］

で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である、上記［１］～［４］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

［６］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が下記式：

[化3]



で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である、上記［１］～［５］のいずれか１つに記載の医薬組成物。

［７］上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含むがん性疼痛の予防又は治療剤（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［８］上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含むがん性疼痛閾値上昇剤（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［９］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩である、上記［７］又は［８］に記載の剤。

［１０］ヒト又はヒト以外の動物に対して上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするがん性疼痛の予防又は治療方法（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１１］ヒト又はヒト以外の動物に対して上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするがん性疼痛の閾値を上昇させる方法（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１２］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩である、上記［１０］又は［１１］に記載の方法。

［１３］がん性疼痛の予防若しくは治療用医薬組成物又はがん性疼痛の予防若しくは治療剤製造のための、上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１４］がん性疼痛の閾値を上昇させる医薬組成物又はがん性疼痛の閾値を上昇させる剤製造のための、上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４

］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１５］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩である、上記［１３］又は［１４］に記載の使用。

［１６］がん性疼痛の予防又は治療のための、上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１７］がん性疼痛の閾値を上昇させるための、上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［１８］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩である、上記［１６］又は［１７］に記載の使用。

［１９］がん性疼痛の予防又は治療における使用のための上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［２０］がん性疼痛閾値の上昇における使用のための上記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩（但し、式（Ｉ）中のｍ及びR^1は、前記［１］～［４］のいずれか１つと同一の意味を有する）。

［２１］式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩である、上記［１９］又は［２０］に記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

［２２］がん性疼痛が、がん自体が直接の原因となる痛み、がん治療に伴って生じる痛み、がんに関連した痛み、及びがん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛みから選択される少なくとも１つである、上記［１］～［６］のいずれか１つに記載の医薬組成物、上記［７］～［９］のいずれか１つに記載の剤、［１０］～［１２］のいずれか１つに記載の方法、［１３］～［１８］のいずれか１つに記載の使用、［１９］～［２１］のいずれか１

つに記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

［２３］がん性疼痛が、少なくとも、がん自体が直接の原因となる痛みである、上記［１］～［６］のいずれか１つに記載の医薬組成物、上記［７］～［９］のいずれか１つに記載の剤、［１０］～［１２］のいずれか１つに記載の方法、［１３］～［１８］のいずれか１つに記載の使用、［１９］～［２１］のいずれか１つに記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

［２４］がん性疼痛が、少なくとも、がん自体が直接の原因となる痛みであり、さらに、がん治療に伴って生じる痛み、がんに関連した痛み、及びがん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛みから選択される１以上を含む、上記［１］～［６］のいずれか１つに記載の医薬組成物、上記［７］～［９］のいずれか１つに記載の剤、［１０］～［１２］のいずれか１つに記載の方法、［１３］～［１８］のいずれか１つに記載の使用、［１９］～［２１］のいずれか１つに記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

発明の効果

[0013] 本発明は、がん性疼痛の予防又は治療薬を提供することができる。また、本発明は、好ましくは、プレガバリン投与で見られる副作用（例えば、鎮静作用等）、及び／又は、オピオイド投与で見られる副作用（例えば、依存性（精神依存性、身体依存性）、耐性（鎮痛耐性）、傾眠等）を有さない、がん性疼痛の予防又は治療薬を提供することができる。また、本発明は、好ましくは、単回投与で、モルヒネにも劣らないがん性疼痛の予防又は治療効果を示す。また、本発明は、好ましくは、経口投与で、モルヒネにも劣らないがん性疼痛の予防又は治療効果を示す。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図１は、がん性疼痛モデルラットにおける疼痛閾値の測定結果を示す図である。なお、数値は平均値±標準誤差（S.E.）を示す（各群の例数:8）。**はダネット法で検定した時、コントロールと化合物Ａ処置群の間に危険率１

％で有意差があることを示す。

[図2]図２は、化合物Ａ投与によるマウスの自発運動量の変化に基づく、化合物Ａの中枢神経系への影響（副作用）の評価結果を示す図である。なお、数値は平均値±標準誤差（S.E.）を示す（各群の例数:8）。ダネット法を用いて危険率５％として検定した時、コントロールと化合物Ａ処置群の間に統計学的な差はなかった。

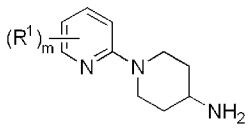
[図3]図３は、化合物Ａ投与によるラットの協調運動能の変化に基づく、化合物Ａの中枢神経系への影響（副作用）の評価結果を示す図である。なお、数値は平均値±標準誤差（S.E.）を示す（各群の例数:6）。ダネット法またはスティール法を用いて危険率５％として検定した時、コントロールと化合物Ａ処置群の間に統計学的な有意差はなかった。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に、本発明を詳細に説明する。

[0016] 以下に、下記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩について詳細を説明する。

[0017] [化4]



(I)

[式中、

ｍは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[0018] 「ハロゲン原子」は、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子のいずれかを示す。

[0019] 「置換されていてもよい」とは、置換されていなくても良く、また、置換

されて置換基を１個以上有していても良いことを意味する。置換されている場合としては、例えば、上記一般式（Ｉ）に記載のＲ[1]が、メトキシ基であって、置換可能な位置に少なくとも１個以上（好ましくは、１～３個）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子）で置換されていることを示す。

[0020] 以下、式（Ｉ）で表される化合物の各記号について説明する。

[0021] ｍは１～４の整数であり、好ましくは１～３の整数、より好ましくは１～２の整数、更に好ましくは１である。

[0022] Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される。

[0023] Ｒ[1]におけるハロゲン原子としては、フッ素原子又は塩素原子が好ましく、塩素原子が特に好ましい。

[0024] Ｒ[1]における１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基としては、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいメチル基が好ましく、メチル基又はトリフルオロメチル基が特に好ましい。

[0025] Ｒ[1]における１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基としては、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ基が好ましく、メトキシ基又はトリフルオロメトキシ基が特に好ましい。

[0026] Ｒ[1]における１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基としては、１～３個のフッ素原子で置換されていてもよいメチルチオ基が好ましく、メチルチオ基又はトリフルオロメチルチオ基が特に好ましい。

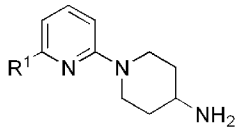
[0027] １つの実施態様では、Ｒ[1]はそれぞれ独立してハロゲン原子であり、好ましくは、各Ｒ[1]は塩素原子である。

[0028] 別の実施態様では、ｍは１である。別の実施態様では、Ｒ[1]はハロゲン原子であり、ｍは１である。

[0029] 別の実施態様では、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容され

る塩は、下記式（Ｉ’）：

[化5]

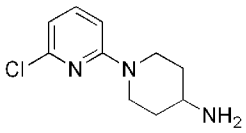


(I')

［式中、Ｒ１は前記と同一の意味を有する］で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である。

[0030] 好ましい実施態様では、式（Ｉ）で示される化合物は下記式：

[化6]



で示される化合物（すなわち化合物Ａ（化合物名：１－（６－クロロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－アミン））である。

[0031] 下記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩は、セロトニン３受容体アゴニストとして作用し得る。

[0032] 医薬的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、塩基付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。具体的には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、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、トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、二マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の酸付加塩；リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、アルミニウム塩等の金属塩；アンモニウム塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の塩基付加塩；及びグリシン、リジン、アルギニン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸付加塩等が挙げられる。

[0033] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物又は水和物、共結晶等をいずれも含む。

[0034] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩として、その１種又は２種以上をそのまま患者に投与してもよいが、必要に応じて、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩と医薬的に許容される担体を混合し、当業者に周知な形態の製剤として提供することができる。

[0035] その様な担体としては、特に限定されないが、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、ｐＨ調整剤、希釈剤、吸収促進剤等の通常使用される医薬製剤用担体が挙げられる。具体的には、賦形剤としては、例えば、マンニトール、ソルビトール等の糖誘導体、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン誘導体、結晶セルロース等のセルロース誘導体等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩、タルク等が挙げられる。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体等が挙げられる。防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類等が挙げられる。ｐＨ調整剤としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸等の有機酸、これらの塩等が挙げられる。希釈剤としては、例えば、注射用水等が挙げられる。これらの医薬的に許容される担体は、単独又は２種以上を混合して使用することができる。

[0036] 本発明における「がん性疼痛」は、当該技術分野で通常用いられている意味を有し、特に限定されるものではないが、がん患者に生じる痛みのすべてを含んでいてもよく、がん自体（腫瘍の浸潤や増大、転移等）が直接の原因

となる痛み、がん治療に伴って生じる痛み（術後痛や術後の慢性疼痛、化学療法による神経障害に伴う疼痛等）、がんに関連した痛み（長期臥床に伴う腰痛、リンパ浮腫、褥創等）、及び、がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み（変形性脊椎症、片頭痛等）から選択される少なくとも１つを含む。がん性疼痛は、持続痛であっても、突出痛であってもよい。また、がん性疼痛は、オピオイドに反応する痛みであっても、オピオイドに反応しない痛みであってもよい。本発明の１つの好ましい実施態様では、がん性疼痛は、少なくともがん自体が直接の原因となる痛みを含む痛みである。本発明の１つのさらに好ましい実施態様では、がん性疼痛は、少なくともがん自体が直接の原因となる痛みを含み、さらにがん治療に伴って生じる痛み（術後痛や術後の慢性疼痛、化学療法による神経障害に伴う疼痛等）、がんに関連した痛み（長期臥床に伴う腰痛、リンパ浮腫、褥創等）、及び、がん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛み（変形性脊椎症、片頭痛等）から選択される少なくとも１つを含む痛みである。

[0037] 本発明における疼痛の「予防」とは、疼痛を発症する恐れがある対象において、疼痛の発症の未然の防止及び疼痛の発症の遅延が含まれる。

[0038] 本発明における疼痛の「治療」とは、疼痛を発症している対象において、疼痛を軽減、緩和、改善、又は部分的若しくは完全に排除、重篤度の進展を抑制すること等を意味する。有効量とは、かかる予防又は治療の目的を達成するに足る化合物又はその医薬的に許容される塩の用量をいう。有効量の説明として、例えば、下記の投与量及び投与回数の説明を参照することができる。

[0039] １つの実施態様では、本発明の医薬組成物は、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含む。ここで、式（Ｉ）中のｍ及びＲ^{1}の定義については前記説明を参照することができる。好ましい実施態様では、本発明の医薬組成物は、式（Ｉ’）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含む。ここで、式（Ｉ’）中のｍ及びＲ^{1}の定義については前記説明を参照することができる。さらに好ましい実施態様では、本発明の医薬組成

物は、化合物Ａを含む。

[0040] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体（すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在し得るが、本発明の有効成分はこれらの内のいずれか１個の立体異性体及びその混合物をいずれも包含する。

[0041] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、同位元素（例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）等で標識された化合物及び重水素変換体を包含する。

[0042] 本発明における式（Ｉ）又はその医薬的に許容し得る塩は、必要に応じて上記の担体と混合した後、経口又は非経口的に投与することができる。具体的には、例えば錠剤（例えば、糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（例えば、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤等）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例えば、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤等）、エアゾール剤、フィルム剤（例えば、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム等）、注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例えば、肛門坐剤、膣坐剤等）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（例えば吸入剤等）、点眼剤等の経口剤又は非経口剤が挙げられる。投与経路として、髄腔内投与を除くことが対象動物への負担軽減の観点から好ましい。本発明における式（Ｉ）又はその医薬的に許容し得る塩は、単回の経口投与で、がん性疼痛の予防又は治療効果を示す点で優れている。

[0043] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、上記の剤形に製剤化した後、例えばヒト又はヒト以外の動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等）、好ましくはヒト又はヒト以外の哺乳動物、更に好ましくはヒト、中でもヒト患

者に投与することができる。

[0044] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩の投与量及び投与回数は、がん性疼痛の重篤度、患者の年齢、体重、性別、薬物の種類、剤形、投与経路等の条件によって適宜変化し得る。

マウス又はラットに投与する場合、有効成分は、例えば、一日当たり、非経口的には皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、直腸内等に、１回の投与当たり、式（Ｉ）で示される化合物として、約０．１～１０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．３～１０ｍｇ／ｋｇ体重、更に好ましくは約１～５ｍｇ／ｋｇ体重、特に好ましくは約１～３ｍｇ／ｋｇ体重投与することができる。また、経口的には、１回の投与当たり、式（Ｉ）で示される化合物として、約１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約３～１００ｍｇ／ｋｇ体重、更に好ましくは約１０～５０ｍｇ／ｋｇ体重、特に好ましくは約１０～３０ｍｇ／ｋｇ体重投与することができる。

ヒトに投与する場合、有効成分は、例えば、成人一日当たり、非経口的には皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、直腸内等に、１回の投与当たり、式（Ｉ）で示される化合物として、約０．００１～１ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．００５～０．３ｍｇ／ｋｇ体重、特に好ましくは約０．０１～０．１ｍｇ／ｋｇ体重投与することができる。また、経口的には、１回の投与当たり、式（Ｉ）で示される化合物として、約０．０１～１０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．０５～３ｍｇ／ｋｇ体重、特に好ましくは約０．１～１ｍｇ／ｋｇ体重投与することができる。

また、投与回数は、１日当たり１回又は複数回に分けて投与することができ、例えば１日当たり１～３回、１～２回、又は１回投与することができる。

[0045] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、好ましくはその１種、例えば化合物Ａが単独で投与されるが、必要に応じて、式（Ｉ）で示される化合物を２種以上組み合わせて投与してもよく、さらに他の薬、例えば他の疼痛治療剤と組み合わせて投与してもよい。その

ような他の疼痛治療剤としては、例えば、オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬、プレガバリン、フルボキサミン、それらの医薬的に許容される塩等が挙げられる。オピオイドとしては、例えば、強オピオイド、弱オピオイドが挙げられる。具体的には、例えばコデイン、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、レミフェンタニル、メペリジン、ブプレノルフィン、ペンタゾシン、ペチジン、ブトルファノール、トラマドール、ナロキソン等が挙げられる。非ステロイド性抗炎症薬としては、例えばアスピリン、エテンザミド、ジフルニサル、ロキソニン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、インドメタシン等が挙げられる。

[0046] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩が２種以上組み合わせて用いられる場合、及び／又は、他の薬物と組み合わせて用いられる場合、各薬物は同時に投与されてもよく、逐次的に投与されてもよく、又は別々に投与されてもよい。また、各薬物は、２種以上の薬物を含む合剤として製剤化されてもよく、又は各薬物が別々の組成物として製剤化されてもよい。

[0047] 本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、市販されているものを用いてもよく、公知又は自体公知の方法に従って製造してもよい。例えば、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、特許文献１又は２に記載の方法で製造することができる。また、化合物Ａは市販のものを用いることもできる。

[0048] がん性疼痛の予防又は治療に使用することができるかは、例えば、公知の方法から適宜選択した従来公知の試験系において、がん性疼痛モデル動物を用いて、本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩を投与した群と投与していない群を比較して、疼痛閾値を測定（例えば１、３、６、２４時間後）し、評価することができる。公知の統計処理方法に基づき、両群間に有意傾向又は有意差があることが好ましく、有意差があることがより好ましい。本発明における式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、がん性疼痛の（例えば投与後１、３、６時間後

における）閾値上昇剤としても用いることができる。

[0049] 式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物又は剤は、医薬製剤の製造法として公知の方法（例えば、日本薬局方に記載の方法等）に従って、有効成分である式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容し得る塩に、必要に応じて、医薬的に許容される担体及び添加剤を適宜配合して製剤化することができる。添加剤の配合割合については、医薬分野において通常採用されている範囲に基づいて適宜設定すればよい。配合できる添加剤は特に制限されないが、例えば、着色剤、矯味剤、香料等の各種添加剤が挙げられる。

[0050] 本開示において、「約」とは、例えば少々逸脱した場合も含ませる意図で使用する用語である。これらの用語は、例えば、±１０％以内、±５％以内、±２％以内、±１％以内、±０．５％以内、±０．２％以内、±０．１％以内又は±０．０５％以内を指すことがある。このような範囲は、所与の値若しくは範囲の測定及び／又は定量に使用される標準の方法に特有である実験誤差内の場合も含まれる。

[0051] 本発明は、本発明の効果を奏する限り、本発明の技術的範囲内において、上記の構成を種々組み合わせた態様を含む。

実施例

[0052] 次に、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の基本となる技術に多数の変形や製法技術が、当分野に精通した知識を有する者により実施可能であることを踏まえ、解説する。

[0053] 実験１：化合物Ａ及び既存薬による疼痛治療効果

（実験方法）

５週齢の雌性Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）・ＳＰＦラット（日本チャールス・リバー社）の右肢脛骨近位骨幹端部の髄腔内にＭＲＭＴ－１（ラット乳がん細胞）3×10^{4}ｃｅｌｌｓ／２０μＬ／ｂｏｄｙを注入し、骨転移モデルを作製した（ｄａｙ０）。がん細胞移植後１０日目（ｄａｙ１０）に、下記表１に

示すように、８匹ずつ４群（コントロール（蒸留水（商品名：大塚蒸留水）（株式会社大塚製薬工場社製）投与）群、１０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群、３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群及びモルヒネ投与群）に群分けを行った。がん細胞移植後１１日目（ｄａｙ１１）に、各薬物を２ｍＬ／ｋｇの容量で経口又は皮下投与し、Ｄｙｎａｍｉｃ　Ｐｌａｎｔａｒ　Ａｅｓｔｈｅｓｉｏｍｅｔｅｒ（３７４５０、Ｕｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ社製）を用いて右肢の足蹠の疼痛閾値（ｇ）をブラインド条件下にて、投与後１、３、６及び２４時間に測定し、各群の投与後２４時間までの疼痛閾値－時間曲線下面積　ＡＵＣ（ｇ・ｈｒ）の平均値を求めた。

[0054] [表1]

試験群	投与用量 (mg/kg)	投与経路	動物数
コントロール	0	経口	8
化合物Ａ 10mg/kg	10		8
化合物Ａ 30mg/kg	30		8
モルヒネ 3mg/kg	3	皮下	8

[0055] （実験１の結果）

結果を図１に示す。コントロール群と比較して、化合物Ａの１０ｍｇ／ｋｇ投与群及び化合物Ａの３０ｍｇ／ｋｇ投与群は、有意にがん性疼痛閾値を上昇させ、鎮痛効果を発揮した。これら２つの群の投与後２４時間までの疼痛閾値－時間曲線下面積　ＡＵＣ（ｇ・ｈｒ）は、モルヒネを皮下投与した群と統計学的な有意差はなかった。

[0056] 実験２：化合物Ａによる自発運動量及び協調運動能の変化に基づく、化合物Ａの中枢神経系への影響（副作用）の評価

（実験方法）

（１）自発運動量の測定

５～６週齢の雄性ＩＣＲ・ＳＰＦマウス（日本エスエルシー株式会社）を、下記表２に示すように、８匹ずつ５群（コントロール（蒸留水（商品名：大塚蒸留水）（株式会社大塚製薬工場社製）投与）群、１０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群２群及び３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群２群）に群分けを行った。マウスに化合物Ａ又は蒸留水を１０ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与し、化合物Ａ又は蒸留水の投与後１時間又は３時間後にマウスを測定用ケージに移動させ、Ｓｕｐｅｒｍｅｘ（登録商標）（室町機械株式会社製）を用いて自発運動量を３０分間測定した。結果を図２に示す。

[0057] [表2]

試験群	例数
コントロール	8
化合物 A 10 mg/kg （投与後 1 時間）	8
化合物 A 30 mg/kg （投与後 1 時間）	8
化合物 A 10 mg/kg （投与後 3 時間）	8
化合物 A 30 mg/kg （投与後 3 時間）	8

[0058] （２）協調運動能の測定

実験には、５～６週齢の雄性ＳＤ・ＳＰＦラット（日本エスエルシー株式会社）を用いた。実験スケジュールとして、投与日より起算して３日前から３日間（１日６回）、ロータロッド（ＳＮ４４５、株式会社シナノ製作所）を用いてトレーニングを行った。投与日に、ｐｒｅ値(化合物Ａ又は蒸留水投与前の滞在時間の値）を２回測定し、いずれかの滞在時間が１８０秒以上となる個体を選出した。下記表３に示すように、６匹ずつ３群（コントロール（蒸留水（商品名：大塚蒸留水）（株式会社大塚製薬工場社製）投与）群、１０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群及び３０ｍｇ／ｋｇ化合物Ａ投与群）に群分けを行った。化合物Ａ又は蒸留水を１０ｍＬ／ｋｇの容量で経口投与し、投与後１、３、６及び２４時間におけるロータロッド滞留時間を、回転速度１

０回転／分、カットオフ１８０秒の試験条件で測定した。結果を図３に示す。

[0059] [表3]

試験群	例数
コントロール	6
化合物 A 10 mg/kg	6
化合物 A 30 mg/kg	6

[0060] （実験２の結果）

図２の結果から、化合物Ａ投与群ではいずれの群においてもコントロール群と比較して活動量に有意な変化がなかった。したがって、化合物Ａ投与群では、いずれの群においても、コントロール群と比較して自発運動量に有意な変化がないことが示された。

また、図３の結果より、化合物Ａ投与群ではいずれの群においてもコントロール群と比較して協調運動能に有意な変化がなかった。

実験２の結果より、マウス及びラットにおける化合物Ａの１０～３０ｍｇ／ｋｇ投与では、自発運動量及び協調運動能の抑制は見られないことが分かった。

[0061] （結果まとめ）

上記実験１及び２の結果から、化合物Ａは、鎮痛効果を有する用量においては、自発運動量及び協調運動能の抑制が見られないことが分かった。このことは、化合物Ａが、中枢神経系への影響（鎮静等の副作用）を生じることなく、服用できる鎮痛薬の有効成分として有用であることが示唆された。

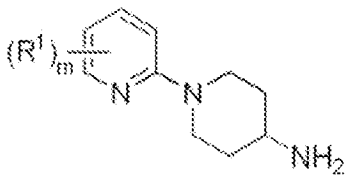
産業上の利用可能性

[0062] 本発明の組成物は、がん性疼痛の予防又は治療のための医薬組成物として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、がん性疼痛を予防又は治療するための医薬組成物。

[化1]



(I)

[式中、

ｍは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

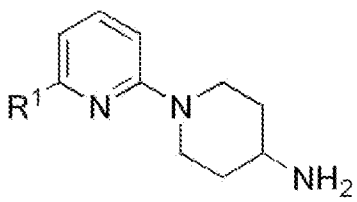
[請求項2] Ｒ[1]がそれぞれ独立してハロゲン原子である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 各Ｒ[1]が塩素原子である、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

[請求項4] ｍが１である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項5] 式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が下記式（Ｉ’）：

[化2]



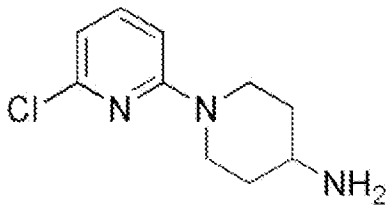
(I')

[式中、Ｒ[1]は前記と同一の意味を有する]

で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩が下記式：

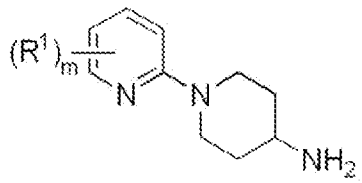
[化3]



で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含むがん性疼痛の予防又は治療剤。

[化4]



(I)

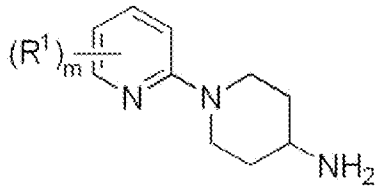
[式中、

ｍは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項8] 式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含むがん性疼痛閾値上昇剤。

[化5]



(I)

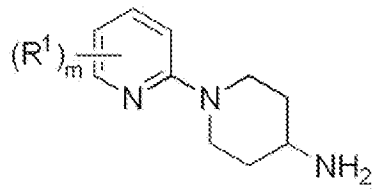
[式中、

mは１～４の整数であり；

R^1は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項9] ヒト又はヒト以外の動物に対して式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするがん性疼痛の予防又は治療方法。

[化6]



(I)

[式中、

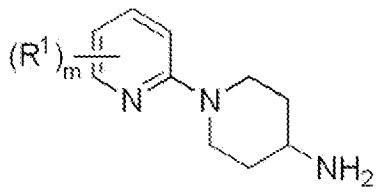
mは１～４の整数であり；

R^1は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項10] ヒト又はヒト以外の動物に対して式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするがん性

疼痛の閾値を上昇させる方法。

[化7]



(I)

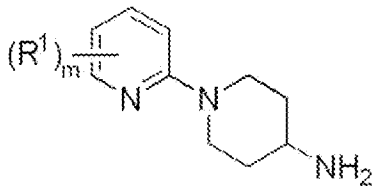
[式中、

mは１～４の整数であり；

R^1は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項11] がん性疼痛の予防若しくは治療用医薬組成物又はがん性疼痛の予防若しくは治療剤製造のための、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

[化8]



(I)

[式中、

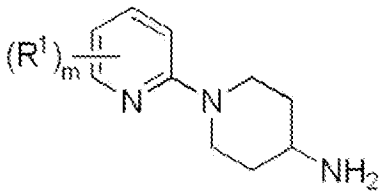
mは１～４の整数であり；

R^1は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項12] がん性疼痛の閾値を上昇させる医薬組成物又はがん性疼痛の閾値を

上昇させる剤製造のための、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

[化9]



(I)

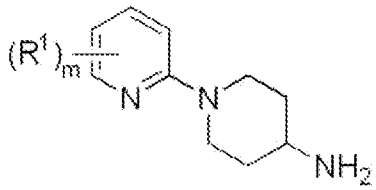
[式中、

ｍは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項13] がん性疼痛の予防又は治療のための、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

[化10]



(I)

[式中、

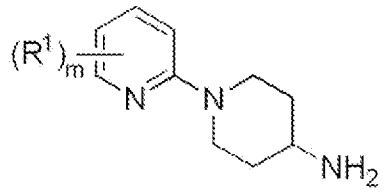
ｍは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項14] がん性疼痛の閾値を上昇させるための、式（Ｉ）で示される化合物

又はその医薬的に許容される塩の使用。

[化11]



(I)

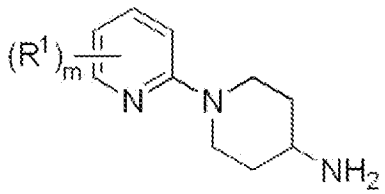
[式中、

mは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項15] がん性疼痛の予防又は治療における使用のための式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化12]



(I)

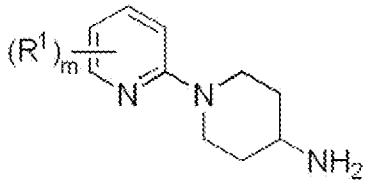
[式中、

mは１～４の整数であり；

Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項16] がん性疼痛閾値の上昇における使用のための、式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩。

[化13]



(I)

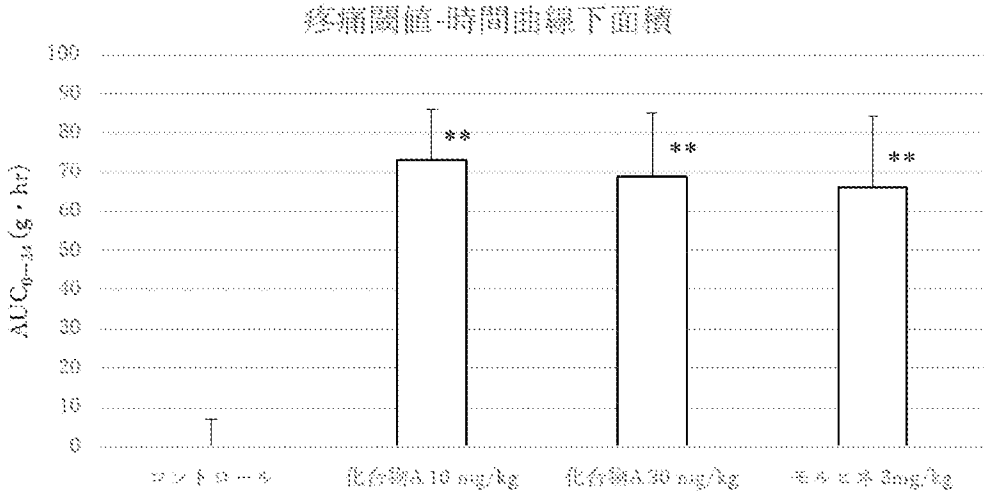
[式中、

mは１～４の整数であり；

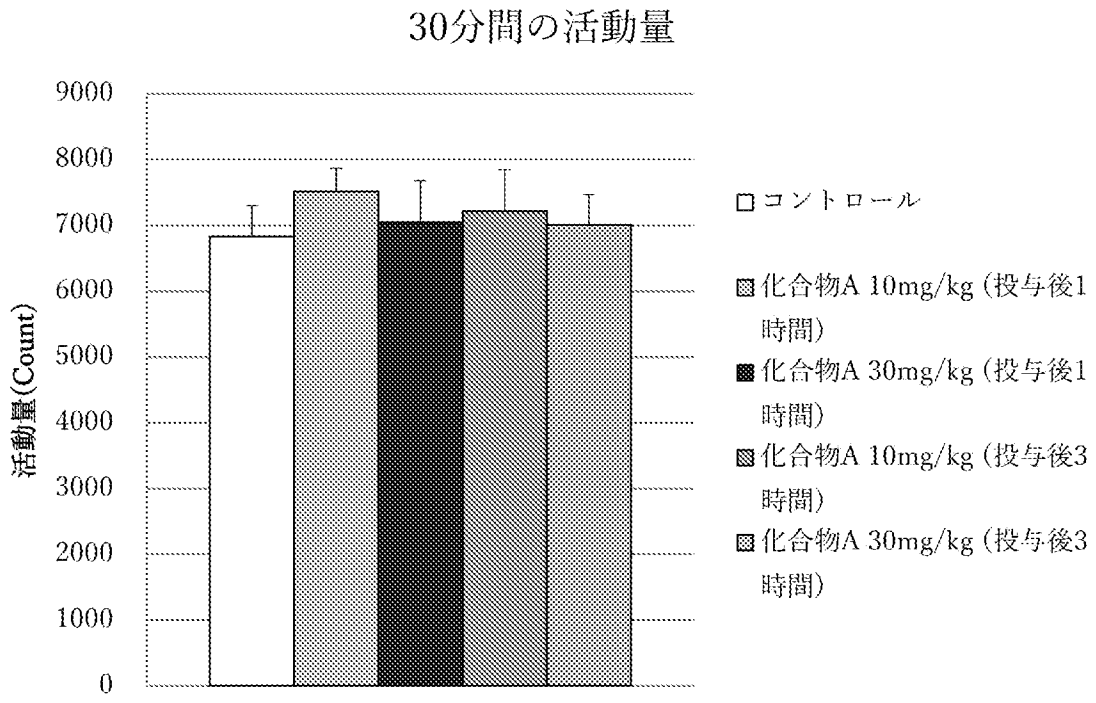
Ｒ[1]は水素原子、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び１～３個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[請求項17] がん性疼痛が、がん自体が直接の原因となる痛み、がん治療に伴って生じる痛み、がんに関連した痛み、及びがん患者に併発したがんに関連しない疾患による痛みから選択される少なくとも１つである、請求項１～６のいずれか１つに記載の医薬組成物、請求項７又は８に記載の剤、請求項９又は１０に記載の方法、請求項１１～１４のいずれか１つに記載の使用、請求項１５又は１６に記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

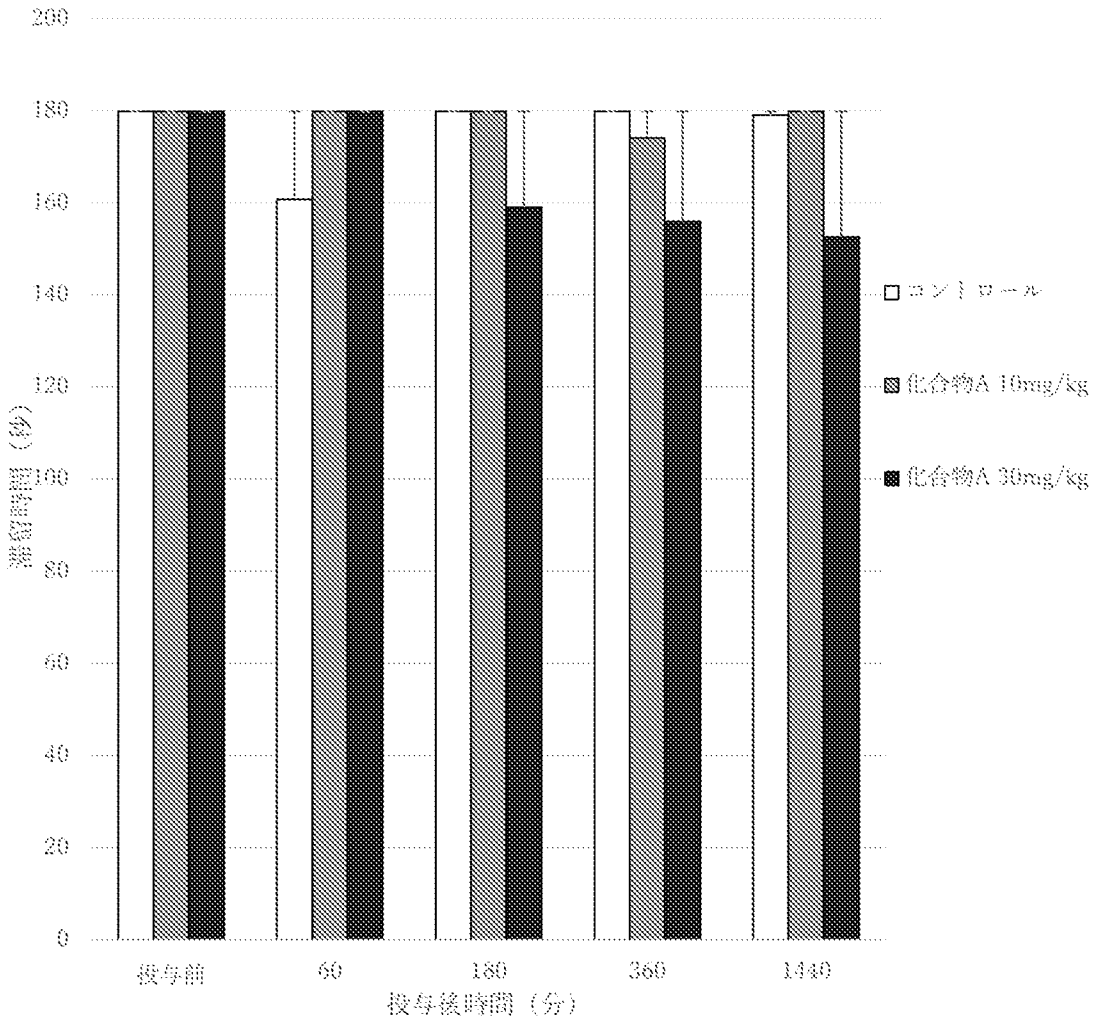
[図1]


疼痛閾値-時間曲線下面積
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
**
**
**
コントロール
化合物A 10 mg/kg
化合物A 30 mg/kg
モルヒネ 3mg/kg

[図2]


30分間の活動量
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
活動量(Count)
コントロール
化合物A 10mg/kg (投与後1時間)
化合物A 30mg/kg (投与後1時間)
化合物A 10mg/kg (投与後3時間)
化合物A 30mg/kg (投与後3時間)

[図3]


200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
(%) 血糖値変化
投与前
60
180
360
1440
投与後時間（分）
コントロール
化合物A 10mg/kg
化合物A 30mg/kg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/018940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4545(2006.01)i; ***A61P 25/02***(2006.01)i; ***A61P 25/04***(2006.01)i; ***A61P 29/00***(2006.01)i
FI: A61K31/4545; A61P25/02; A61P25/04; A61P29/00

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)

A61K31/4545; A61P25/02; A61P25/04; A61P29/00

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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.
X	NAKAMURA, Y. et al. SR 57227A, a serotonin type-3 receptor agonist, as a candidate analgesic agent targeting nociplastic pain. Biochem Biophys Res Commun. 2022, 622:143-148 fig. 1-4	1-17
Y	fig. 1-4	1-17
Y	河合桐男　ほか, 痛覚変調性疼痛(nociplastic pain)　６．がん緩和ケア領域における痛覚変調性疼痛 , ペインクリニック, 2022, 43(12):1349-1355, (KAWAI, Kirio et al. Nociplastic pain: Understanding nociplastic pain from a perspective of palliative medicine. Pain Clinic.) table 3	1-17
X	WO 2019/004292 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 03 January 2019 (2019-01-03) claim 4, paragraphs [0002], [0011], [0030], [0096]-[0107]	15-17
Y	claim 4, paragraphs [0002], [0011], [0030], [0096]-[0107]	1-17

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
11 July 2024	**13 August 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/018940

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019/004292 A1	03 January 2019	US 2021/0145814 A1 claim 32, paragraphs [0003], [0036], [0061], [0144]-[0158] EP 3646886 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/018940

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i
FI: A61K31/4545; A61P25/02; A61P25/04; A61P29/00

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））

A61K31/4545; A61P25/02; A61P25/04; A61P29/00

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	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４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); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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	関連する請求項の番号
X	NAKAMURA Y. et al., SR 57227A, a serotonin type-3 receptor agonist, as a candidate analgesic agent targeting nociplastic pain, Biochem Biophys Res Commun, 2022, 622:143-148 図１－４	1-17
Y	図１－４	1-17
Y	河合桐男　ほか，痛覚変調性疼痛(nociplastic pain)　６．がん緩和ケア領域における痛覚変調性疼痛 ，ペインクリニック，2022, 43(12):1349-1355 表３	1-17
X	WO 2019/004292 A1 (国立大学法人大阪大学) 03.01.2019 (2019-01-03) 請求項４、段落［０００２］、［００１１］、［００３０］、［００９６］－［０１０７］	15-17
Y	請求項４、段落［０００２］、［００１１］、［００３０］、［００９６］－［０１０７］	1-17

☐ 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
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日
11.07.2024	13.08.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

金子　亜希 4C 3956

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/018940

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2019/004292 A1	03.01.2019	US 2021/0145814 A1 claim 32, [0003],[0036], [0061],[0144]-[0158] EP 3646886 A1	