

## 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されている。

[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、プレガバリンの中樞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樞神経機能を抑制（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 glutamat  
e 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 Spi  
nal 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 ant  
i-inflammatory 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。

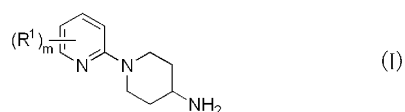
### 課題を解決するための手段

[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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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] R<sup>1</sup>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。

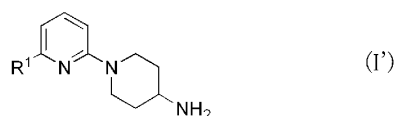
[3] 各R<sup>1</sup>が塩素原子である、上記[1]又は[2]に記載の医薬組成物。

[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')：

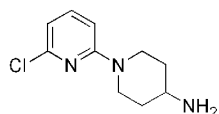
[化2]

[式中、R<sup>1</sup>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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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（１）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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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の中樞神経系への影響（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。

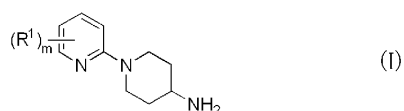
[図3]図3は、化合物A投与によるラットの協調運動能の変化に基づく、化合物Aの中樞神経系への影響（副作用）の評価結果を示す図である。なお、数値は平均値±標準誤差（S.E.）を示す（各群の例数:6）。ダネット法またはスティーラ法を用いて危険率5%として検定した時、コントロールと化合物A処置群の間に統計学的な有意差はなかった。

### 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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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るもよいメチル基、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよいメトキシ基、及び1～3個のハロゲン原子で置換されている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] 「置換されているもよい」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(1)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(1)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。

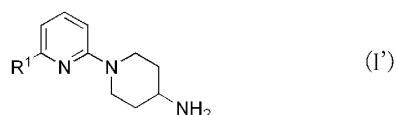
[0027] 1つの実施態様では、 $R^1$ はそれぞれ独立してハロゲン原子であり、好ましくは、各 $R^1$ は塩素原子である。

[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(1)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'）：

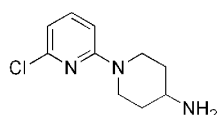
[化5]



〔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（１）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（１）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（１）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、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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(1)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CrI：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髓腔内にMRMT-1(ラット乳がん細胞)  $3 \times 10^4$  cells / 20  $\mu$ L / bodyを注入し、骨転移モデルを作製した(day 0)。がん細胞移植後10日目(day 10)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<br>(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の中樞神経系への影響（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<br>(投与後 1 時間) | 8  |
| 化合物A 30 mg/kg<br>(投与後 1 時間) | 8  |
| 化合物A 10 mg/kg<br>(投与後 3 時間) | 8  |
| 化合物A 30 mg/kg<br>(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。

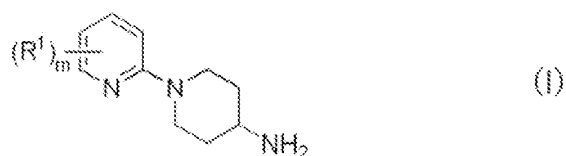
### 産業上の利用可能性

[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]



[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]

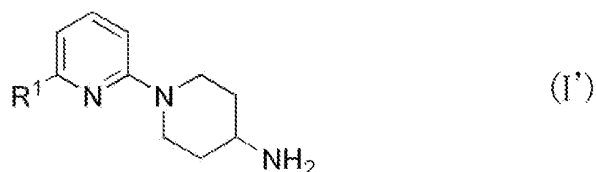
[請求項2] R¹がそれぞれ独立してハロゲン原子である、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項3] 各R¹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]

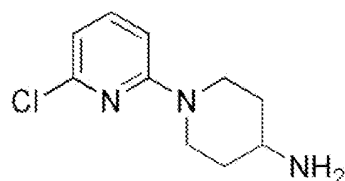


[式中、R¹は前記と同一の意味を有する]

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、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：

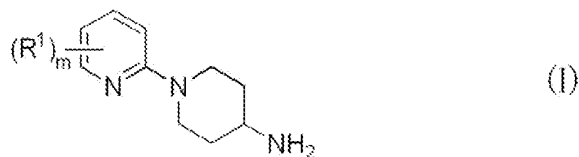
[化3]



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]



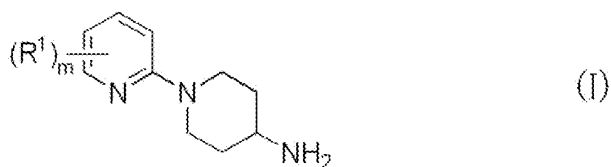
[式中、

mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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]



[式中、

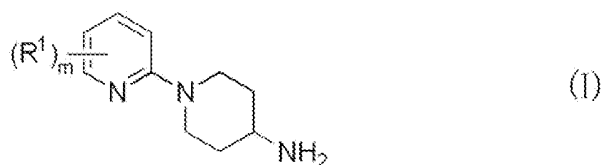
mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

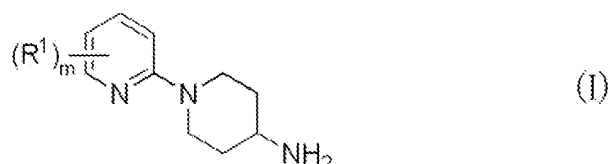
R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[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]



[式中、

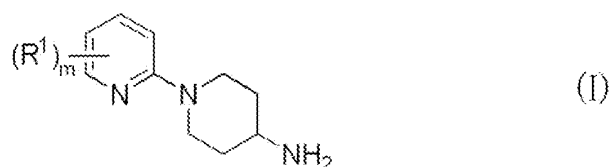
mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

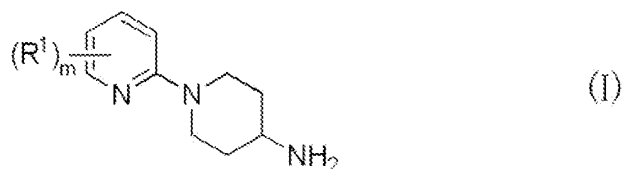
R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[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]



[式中、

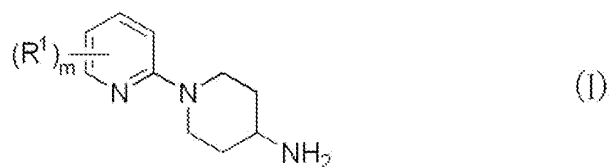
mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

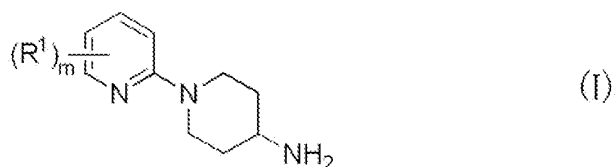
R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、及び1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチルチオ基からなる群からそれぞれ独立して選択される]

[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]



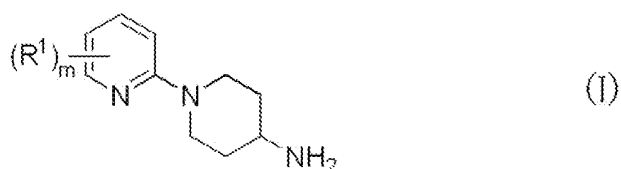
[式中、

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]

[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]



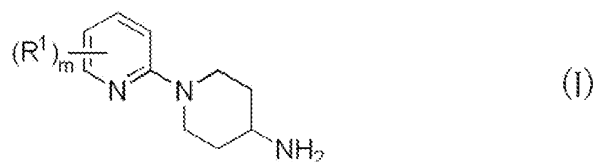
[式中、

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]

[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]



[式中、

mは1～4の整数であり；

R<sup>1</sup>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。