

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/061699 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 45/00**, 47/04, 47/08, A61P 11/02, 11/06, 17/00, 27/14, 37/08, 43/00 // C07D 405/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/13806
- (22) 国際出願日: 2002年12月27日 (27.12.2002)
- (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 2001-396981
2001年12月27日 (27.12.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO, INC.) [JP/JP]; 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩村 浩幸 (IWA-MURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 植田 嘉文 (UEDA, Yoshifumi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR ALLERGIC DISEASES

(54) 発明の名称: アレルギー疾患治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide remedies for allergic diseases which contain cannabinoid receptor controllers, in particular, controllers selectively acting on peripheral cell type cannabinoid receptors such as N-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-7-methoxy-2-oxo-8-pentyloxy-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide or pharmaceutically acceptable salts thereof. These remedies are efficacious against refractory allergic diseases such as asthma and atopic dermatitis.

(57) 要約:

本発明により、カンナビノイドレセプター調節物質、特に末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する調節物質、具体的にはN-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド等、又はその医薬上許容される塩を含んでなるアレルギー疾患治療剤が提供された。本発明の治療剤は、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎等の難治性のアレルギー疾患に対し効果を示す。

WO 03/061699 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

- 1 -

明細書

アレルギー疾患治療剤

5 技術分野

本発明は、カンナビノイドレセプター調節物質の新規用途に関する。より詳しくは、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞型レセプター（CB2とも言う。）に選択的に作用する調節物質のアレルギー疾患治療剤としての用途に関する。また、N-（ベンゾ [1, 3] ジオキソール-

10 5-イルメチル）-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-

1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩のアレルギー疾患治療剤としての新規用途に関する。

背景技術

15 <大麻及びカンナビノイドについて>

大麻は古代から鎮痛、解熱、催眠等に用いられ、薬として利用されてきた。日本では、1886-1951年まで薬局方に印度大麻として収載され、鎮痛・麻酔剤として使用された。また、アメリカ合衆国では、1850-194

20 2年まで薬局方でリウマチ、喘息、扁桃炎などの薬として大麻のアルコール溶剤が認められていた。

一方、大麻あるいはその精神作用発現の主要成分と考えられる Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（THC）は、視覚・聴覚の異常、時間・空間的認知の異常、被暗示性の増大、思考能力・自発性の低下ならび記憶障害を誘発し、精神機能に著明な変化を起こすことが知られる。その他の薬

25 理作用も極めて多様であり運動失調、被刺激性の増大、体温低下、呼吸抑制、心拍数増大、カタレプシー惹起作用、血圧上昇、血管拡張作用、

- 2 -

免疫抑制作用、口渇等が報告されており、現在では、その使用に制限が設けられている。

大麻に含まれる一連の幻覚発現物質はカンナビノイドと総称され、現在、THCをはじめと60種以上のカンナビノイドが見出されている。

- 5 天然のカンナビノイドよりも強力な種々の人工的リガンドが開発され、そのレセプターが探索された。結果、1988年にラット脳の膜成分にカンナビノイドレセプターの存在が示され、その後1991年にはヒトcDNAがクローニングされた。一方、それと44%の相同性を有する蛋白質が、ヒト前骨髄性白血病細胞HL60から見出され、その後、脾臓などの末梢組織
- 10 で分布することが確認された。1993年、脳の受容体をCB1、末梢組織に見出される受容体をCB2と呼ぶことがMunroらによって提唱され、現在はこの名称が一般に使われている。

- CB1の体内分布は脳以外に、ヒト精巣、ヒト前立腺・卵巣・子宮・骨髄・胸腺・扁桃・下垂体・副腎・心・肺・胃・大腸・胆管・白血球など
- 15 の多くの組織で探知されているがそのレベルは脳よりもはるかに低い。これに対しCB2はラット脳には存在せずに脾の辺縁帯の単球に見出された。ヒトの脾・白血球・扁桃・胸腺・脾では、CB2はCB1よりもはるかに高いレベルで存在する。

- 受容体の2つのサブタイプ(CB1とCB2)の実体と、アナンダミド、2
- 20 -アラキドノイルグリセロール等の内因性リガンドの存在が確認され、その生理的役割についての検討がなされた。その結果、CB2がT細胞及びB細胞の増殖を抑えてアポトーシスを誘導し免疫抑制作用を示すこと、CB1欠損のノックアウトマウスではカンナビノイド投与で見られる中枢作用が示されないこと、CB2欠損のノックアウトマウスではカンナビノ
- 25 イドによるヘルパーT細胞活性化抑制がみられないこと等様々な知見が得られつつある。

- 3 -

現在、これらの知見から CB1 と CB2 の分布と機能の違いを考え、それぞれに特異的なアゴニスト、アンタゴニスト、或いはインバースアゴニストの医薬品への応用が試みられている。CB1 と関連してパーキンソン病、アルツハイマー病、記憶障害、老人性痴呆、多発性硬化症、食欲減退、疼痛など、CB2 関連として免疫疾患、リウマチ、炎症などが、創薬開発の対象として考えられている。中でも、CB2 に選択的に作用する薬剤、すなわち末梢細胞型（末梢型、末梢性とも言う。）カンナビノイドレセプターに選択的な調節物質は、中枢作用を示さない安全な薬剤として期待されている。ここで、カンナビノイドが極めて低濃度で CB1 への中枢作用を示すことから、CB2 選択的調節物質の中でも、より CB1 作用が少ないことが望まれる。

なお、現在、非選択的カンナビノイドレセプターリガンドとして、 Δ^9 -THC、CP55940、WIN55212-2、HU-243、HU-210 等が、CB1 選択的リガンドとして、SR141716A、LY320135、アラキドノイル-2'-クロロエチルアミド、CP56667 等が、CB2 選択的リガンドとして、SR144528、AM630、HU-308、JWH-051、L-768242 等が知られている（例えば、非特許文献 1 及び非特許文献 2 参照。）。

<アレルギーについて>

ここで、アレルギー疾患、特にアレルギー性皮膚炎及びアレルギー性喘息について説明をする。

アレルギーとは、抗原抗体反応に基づく生体の過敏性の反応として認識され、単球・マクロファージ・好中球などの集積を特徴とする通常の炎症反応とは異なり、アレルギー反応では、好酸球・好塩基球・肥満細胞の寄与するところが大きい。

アレルギー反応は、現在、一般的に 4 つの型に分類され、生体ではこ

- 4 -

れら 4 つの反応が互いに独立して起こるのではなく、いくつかの型の反応が同時に起こっていることもある。

抗原（アレルゲン）が体内に侵入すると、まずマクロファージ等の抗原提示細胞に取り込まれる。抗原提示細胞は、取り込んだ抗原の情報を T 細胞に伝える。さらに T 細胞は B 細胞に対して抗原特異的 IgE 抗体を作るように命じる。IgE 抗体は肥満細胞と結合し、これにより肥満細胞は感作状態となる。

再び抗原が侵入し、肥満細胞上の IgE 抗体と抗原とが結合すると、肥満細胞からヒスタミン、好酸球走化因子、ロイコトリエンなどの様々な化学伝達物質やインターロイキンなどのサイトカインが放出される。

例えば、化学伝達物質が気管支に作用すれば、気管支平滑筋が収縮し、粘膜の腫れ、痰の分泌などによって気道が狭くなり喘息発作を起こす。皮膚に作用すると炎症や腫れ、痒みが起き、蕁麻疹等の皮膚疾患を起こす。鼻の粘膜に作用すると血管透過性が亢進し、血液中の水分が集まり鼻粘膜が腫れて鼻づまりを起こしたり、神経刺激によってクシャミ、鼻汁が大量に出るアレルギー性鼻炎をもたらす。消化管でこの反応が起こると腸の平滑筋が収縮して腸の動き（蠕動）が異常に高まり、腹痛、嘔吐、下痢などの消化管アレルギーをもたらす。

この反応は抗原が侵入して 30 分以内におこるため、即時型アレルギー反応或いは I 型アレルギー反応と言われる。通常、即時型反応は 1 時間ほどで収まる。代表的な疾患としてはアナフィラキシー、アレルギー性鼻炎、花粉症、蕁麻疹、アレルギー性胃腸症等が挙げられる。

しかし、数時間から数日後には肥満細胞から放出された好酸球走化因子やサイトカインに引き寄せられて、毒性の強い化学物質を持つ好酸球がアレルギー反応の部位に集まり、化学物質を放出して組織障害を引き起こす。これを「遅発型アレルギー反応」という。この反応が気管支で

起これば粘膜上皮が剥離して、抗原がさらに容易に侵入できるようになり、アレルギー反応が長引き、気道の過敏性が亢進し、喘息が難治化する。これを遅発型喘息反応という。例えば、この遅発型反応は、喘息においては主に 4-8 時間後であり、アトピー性皮膚炎においては主に 12

5 - 48 時間後に起こる。

II 型アレルギー反応は細胞溶解型ともいわれ、抗原に結合した IgM または IgG 抗体に補体が作用し、細胞膜に穴を開けて細胞を溶かす反応である。これとは別に抗体の結合をうけた細胞にマクロファージやキラー細胞が作用して傷害物質を放出し、細胞や組織を破壊する反応もある。

10 代表的な疾患として溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、グッドパスチエア症候群などが挙げられる。

III 型アレルギー反応は、抗原と抗体 (IgG 抗体) が結合した抗原抗体複合体が食細胞に処理されきれずに組織に沈着し、そこへ補体やマクロファージ、好中球が集まって炎症を起こし、組織を障害する。代表的な

15 疾患として溶連菌による急性糸球体腎炎、関節リウマチや膠原病、血清病、ウイルス性肝炎、アレルギー性肺胞炎などが挙げられる。

IV 型アレルギー反応は、1-3 型と異なり抗体は関与しない。感作が成立した状態で再度抗原が侵入すると、T 細胞はサイトカインを放出して、リンパ球、好中球、マクロファージなどの免疫細胞を遊走し抗原を破壊

20 するが、同時に炎症を起こし組織破壊を引き起こす。侵入した抗原が細胞であれば、キラー T 細胞が抗原を破壊する。反応が完了するには通常 1-2 日かかり、「遅延型アレルギー反応」とも呼ばれる。ツベルクリン反応、結核病変、臓器移植後の拒絶反応、うるしかぶれ、化粧品かぶれ等の皮膚炎などは IV 型アレルギー反応である。

25 アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎およびアレルギー性結膜炎などの一般的アレルギー疾患の急性症状は、大部分が即

時型反応であるとされてきた。しかし近年、アレルギー性喘息は一過性の即時型過敏症ではなく、慢性炎症に本体があるとの認識がなされてきた。

喘息にはアレルゲンにより誘発される「アレルギー性喘息」と、特定
5 アレルゲンによらず、寒冷、運動、等に誘発される非アレルギー性喘息が知られる。

「喘息」すなわち「気管支喘息」は、かつて可逆性の気流制限（気道閉塞）と気道の過敏性が特徴とされていたが、喘息の気道には、気道上皮の剥離、基底膜直下の繊維化（基底膜部の肥厚）、好酸球の集簇を特徴
10 とする慢性の炎症が存在することが明らかになり、今日では慢性炎症性疾患と認識されている。気道炎症には、好酸球、T細胞、肥満細胞など多くの炎症細胞が関与すると見られ、即時型反応では肥満細胞、遅発型反応では好酸球、遅延型反応では好酸球及びCD4陽性ヘルパーT細胞の関与が重要と考えられる。

15 抗喘息薬は、可逆的気道閉塞に対する気管支拡張薬中心の治療から、慢性炎症に対する抗炎症薬中心の治療へと移行してきた。発作時の治療としては、その症状に応じ、短時間作用性 β_2 刺激薬、短時間作用性テオフィリン薬、吸入抗コリン薬、注射・経口ステロイド剤等が用いられる。また、長期管理に際しては、吸入・経口ステロイド薬、除放性テオ
20 フィリン薬、長期作用性 β_2 刺激薬の他、抗アレルギー剤（メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬、トロンボキササンA2阻害・拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬）が用いられている。しかし、ステロイド剤に見られる副腎機能抑制等の副作用、ステロイド、ロイコトリエン拮抗薬等の効果の低い症状（抵抗性）も知られ、更なる
25 抗喘息薬が期待されている。

アトピー性喘息あるいはアトピー性皮膚炎は、家族歴あるいは既往歴

でアレルギー疾患を認める症状である。アトピー型の喘息、皮膚炎は小児に多いこともあり、特により副作用の少ない治療薬が望まれる。

『アトピー性皮膚炎』は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。

- 5 アトピー素因：(1) 家族歴、既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、或いは複数の疾患）、または(2) IgE 抗体を産生しやすい素因」と定義され、他の炎症性皮膚疾患とは区別される。

- 10 症状として皮膚の過敏性および乾燥を有し、特徴的な皮疹（紅斑、丘疹、痂皮、鱗屑、苔癬化病変、痒疹等）は、慢性・反復性経過をたどる。また、カポジ水痘用発疹症、ウイルス感染症（単純ヘルペスウイルス感染症等）、膿痂疹、伝染性軟属種（白内障、網膜剥離等）等の合併症を引き起こす。

- 15 アトピー性皮膚炎でもまた、その病変には、IgE・肥満細胞による即時型・遅発型アレルギー反応に加え、ランゲルハンス細胞・T 細胞による遅延型アレルギー反応が係わると考えられる。

その治療には、食物・ダニ等の原因・増悪因子の除去、スキンケア（皮膚を清潔に保つ、皮膚の乾燥を防ぐため保湿剤を用いる等）とあわせ、症状に応じて薬物療法が用いられる。

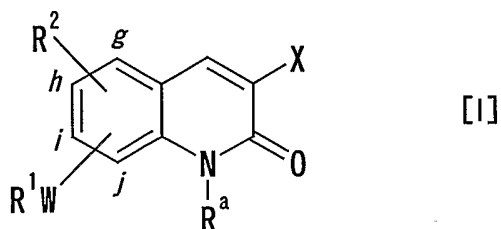
- 20 掻痒に対しては抗ヒスタミン剤が用いられるが、その効果は蕁麻疹の場合とは異なり顕著ではない。

- 25 炎症に対しては原則としてステロイド外用剤が用いられる。補助的に抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服薬が用いられるが、それらのみで皮膚炎をコントロールすることは困難とされる。一般的にアトピー性皮膚炎は難治であり、副作用からステロイド剤を忌避する声も多いため、新薬の開発が望まれている。近年、免疫抑制剤のタクロリムス

軟膏剤が用いられ効果を上げているものの、これもその副作用が懸念され、使用に制限が設けられている。また、皮膚疾患部の損傷が激しく外用が困難である症状、顔・粘膜等もともと表皮が薄く敏感な箇所におこる症状、表皮の内層部・体の広範囲に及ぶ疾患の治療等のため、取扱い

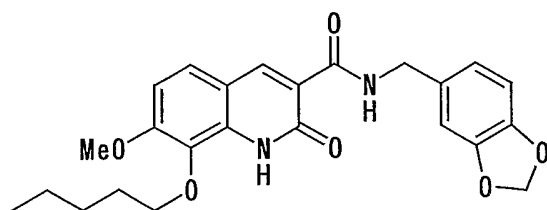
5 が容易で安全な経口剤の開発も望まれている。

本出願人の出願に係る特開 2000-256323 号 (WO 00/40562) には、カンナビノイドレセプター調節物質として下記一般式で表される 2-オキソキノリン化合物が開示されている。



10 (式中、各記号は前述の通り。)

また、その例として 2-オキソキノリン化合物として N-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(以下、化合物 A という。)等が開示されている。



15

化合物 A

また、同公報には、カンナビノイドレセプター調節物質の利用について、「末梢細胞型レセプター、例えばマクロファージ上のレセプターの発見(非特許文献 6 参照)によって、免疫反応を調節することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、もとより免疫調節作用を併せ持つ、

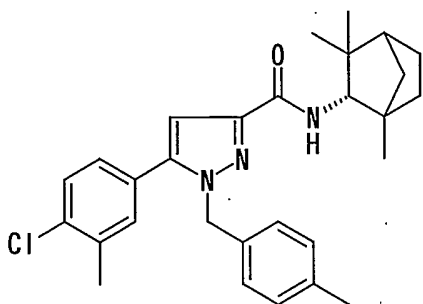
末梢細胞型レセプターのアゴニストの開発が進められている。」こと、
「末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する薬剤は、副
作用となる体温低下、カタレプシー等の中枢作用を示さない、安全な薬
剤となり得るため、特に、末梢細胞型レセプター選択的調節剤の開発が
5 期待されている。」こと、及び「カンナビノイドレセプター（特に末梢型
カンナビノイドレセプター）調節剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、
抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。」旨が記載されている。

加えて、同公報には、薬理試験として、末梢細胞型カンナビノイドレ
セプター（CB2）に対する選択的結合試験、カラゲニン誘発足浮腫モデル
10 試験、及び、ラットタウロコール膀胱炎モデルによる炎症及び出血の抑制
試験について記載されている（特許文献 1 参照。）。

しかし、当該公報には抗炎症作用についての具体的な開示が見られる
ものの、アレルギー疾患に対する効果は立証されていない。ましてや、
アトピー性皮膚炎・アレルギー性喘息への効果については記されていな
15 い。

また、先行文献には上記化合物 A 及び下記 SR144528 が CB2 選択的リガ
ンドであること、及び、それらが CB2 インバースアゴニストとして作用
することが記載されている。詳しくは、CB2 発現 CHO 細胞において、化
合物 A 及び下記 SR144528 が、アデニル酸シクラーゼ活性化剤であるフォ
20 ルスコリンの刺激による環状アデノシンーリン酸（cAMP）産生を、増加
させること、すなわち、化合物 A 及び SR144528 が CB2 インバースアゴニ
ストとして作用することが記載されている。当文献では同試験において
THC が cAMP 産生を低減させるという一般的な知見についても併記してい
る（非特許文献 3 参照）。

- 10 -



SR144528

既知のいくつかの特許公報（或いは文献）には、カンナビノイド調節物質の抗アレルギー効果についての記載が見られる。

特開昭52-113976号（US4179517号）には、THC
5 誘導体の喘息発作の予防効果について記載されており、適応症として喘息、アレルギー等が記載されている（特許文献2参照）。

特表2002-511411号（WO99/52524号）には、カンナビジオール等のカンナビノイドが、喘息等の炎症性疾患の治療に用いられることが示されている。しかし、カンナビジオールはCB1とCB2
10 には結合をしないとする文献が引用されている（特許文献3参照）。

WO01/64212号には、カンナビノイド調節物質が、好ましくはCB1アゴニストが、筋疾患、例えば喘息、気管支炎等の治療に用いられることが示されている（特許文献4参照）。

WO01/95899号には、アラキドン酸誘発耳浮腫に対するカン
15 ナビジオール誘導体の抗炎症作用が記載されている（特許文献5参照）。

WO01/89589号には、カンナビノイドを局所投与することにより末梢細胞に存在するCB1レセプターを調節し、咳を改善（ameliorate）する方法が記されている（特許文献6参照）。

WO00/16756号には、カンナビノイド調節物質が開示され、
20 適応症として皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）、呼吸器疾患（喘息等）、アレルギー性鼻炎等が述べられている。しかし、該化合物が、CB1選択

的であること、末梢細胞に存在する CB1 レセプターを調節することが述べられている（特許文献 7 参照）。

特表平 8-504195 号（WO 94/12466 号）には、カンナビノイドレセプターに対するリガンドが、抗炎症、抗喘息等に活性を示すことが記載されている（特許文献 8 参照）。

特開平 6-73014 号（US 5624941 号）及び特開平 7-324076 号（US 5462960 号）には、カンナビノイドレセプターに対するリガンドが、胸腺障害、喘息、免疫調節等の治療に使用され得ることが記載されている（特許文献 9 及び特許文献 10 参照）。

10 WO 01/98289 号には、 $\Delta 6$ テトラヒドロカンナビノールタイプの化合物が、炎症、喘息・慢性閉塞性肺疾患等の肺疾患、自己免疫疾患等の治療に使用され得ることが記載されている。しかし、その作用は、NメチルDアスパラギン酸受容体の遮断と抗酸化活性に加えて、プロスタグランジン合成阻害、腫瘍壊死因子産生阻害、シクロオキシゲナーゼ阻
15 害、一酸化窒素産生阻害によるものであることが記載されている（特許文献 11 参照）。

WO 02/26702 号には、カンナビノイドレセプター調節物質、特にアゴニストが、喘息、アレルギー、皮膚疾患等に有効であることが記載されている（特許文献 12 参照）。

20 WO 01/87297 号には、CB1 調節物質が、乾癬の様な皮膚壊死等の治療に用いられることが記載されている（特許文献 13 参照）。

WO 02/42248 号には、カンナビノイドレセプター結合剤、特に CB1 アゴニストが、喘息、鼻炎、炎症性皮膚疾患に使用されることが記載されている（特許文献 14 参照）。

25 WO 02/47691 号には、カンナビノイドレセプターアゴニストが、炎症等の治療に用いられることが記載されている（特許文献 15 参

照)。

しかし、これら公報には、該化合物がアレルギー疾患の治療効果を示すことを実証するデータが開示されていないばかりか、該化合物が CB2 に選択的に作用することも述べられておらず、それを示唆する記載も見
5 られない。

また、いくつかの公報には CB2 選択的なカンナビノイド調節物質による薬理作用について記載が見られる。

特表 1 1 - 5 0 0 4 1 1 号 (WO 9 6 / 1 8 3 9 1 号) には、CB2 調節物質が、免疫系障害、慢性呼吸器障害 (喘息等) 等の治療に用いられ
10 ることが示されている。また、マストセル、非免疫セル (例えば、小脳顆粒、小脳、心臓) に CB2 が発現することを見出した旨が記載されている (特許文献 1 6 参照)。

特表 1 1 - 5 0 1 6 1 5 号 (WO 9 6 / 1 8 6 0 0 号) には、CB2 調節物質が、自己免疫疾患、慢性炎症、呼吸器障害 (喘息等) 等の治療に
15 用いられることが示されている (特許文献 1 7 参照)。

特表 1 0 - 5 0 8 8 7 0 号 (WO 9 6 / 2 5 3 9 7 号) には、CB2 調節物質が、肺障害 (喘息、慢性気管支炎等)、アレルギー性反応 (鼻炎、接触性皮膚炎、結膜炎等)、免疫系障害の治療に用いられることが示されている (特許文献 1 8 参照)。

20 特表平 1 1 - 5 0 7 9 3 7 号 (US 6 0 1 3 6 4 8) には、CB2 作用薬が開示されており、該作用薬の適応症として、自己免疫疾患、感染性疾患、アレルギー疾患 (具体的には、急性過敏症、喘息) が記載されている。しかし、該作用薬は CB2 に対し選択性を有するが、フォルスコリン刺激による cAMP 産生を抑制する旨が記載されている (特許文献 1
25 9 参照)。

特表 2 0 0 0 - 5 0 2 0 8 0 号 (US 5 9 2 5 7 6 8 号) には、CB2

受容体への親和性を有する化合物が開示されており、適応症として免疫疾患、例えばアレルギー疾患（即時型過敏症又は喘息）等が記載されている。しかし、該化合物が CB2 受容体アンタゴニストであることが記載されている（特許文献 20 参照）。

- 5 特表 2001-508799 号（WO98/31227 号）には、CB2 調節物質、特にアンタゴニストが、免疫疾患、炎症等の治療に用いられることが示されている（特許文献 21 参照）。

- 特表 2001-516361 号（WO98/41519 号）には、CB2 調節物質、特にアゴニストが、免疫疾患、炎症等の治療に用いられることが示されている（特許文献 22 参照）。
- 10

- 特表 2001-515470 号（US6262112 号）には、カンナビノイドアゴニスト、特に CB1 アゴニストが、アレルギー性疾患、喘息、炎症性及び／又は免疫学原因の皮膚疾患等の治療に有効であることが記載されている。また、当該化合物のいくつかは CB2 に有効であることが記載されている（特許文献 23 参照）。
- 15

WO99/57107 号には、CB2 選択的調節物質が、抗炎症、免疫調節に用いられることが示されている（特許文献 24 参照）。

- 特表 2002-523395 号（WO00/10967 号）及び特表 2002-523396 号（WO00/10968 号）には、CB1 アゴニスト、CB2 アゴニストが、それぞれ皮膚疾患等の治療に用いられることが示されている（特許文献 25 及び特許文献 26 参照）。
- 20

特表 2002-539246 号（WO00/56303 号）には、CB2 選択的アゴニストが、免疫疾患の治療に用いられることが示されている（特許文献 27 参照）。

- 25 WO01/4083 号には、CB2 選択的調節物質、特にアゴニストが、炎症、免疫性疾患、例えばアトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、喘

息等の治療に用いられることが示されている。しかし、該化は cAMP 上昇を抑制する旨が記載されている。(特許文献 28 参照)。

WO 01 / 19807 号には、CB2 選択的調節物質、特にアゴニストが、抗炎症、免疫抑制作用を有することが記載されており、ヒツジ赤血球誘発遅延型過敏反応モデル実験による試験結果が記載されている。しかし、該化合物は cAMP 上昇を抑制する旨が記載されている。(特許文献 29 参照)。

WO 01 / 29007 号には、カンナビノイド調製物質が、抗炎症、免疫系の調節等に用いられることが示されている。該化合物のいくつかはアンタゴニストであり、その他がアゴニストであることが記載され、また、バインディングアッセイの結果により CB2 選択的な調節物質も示されている (特許文献 30 参照)。

WO 01 / 28497 号には、CB2 選択的調節物質、特にアゴニストが、抗炎症作用等を有することが示されている (特許文献 31 参照)。

WO 01 / 32169 号には、CB2 選択的アゴニストが、抗炎症、自己免疫疾患等の治療に用いられることが示されている (特許文献 32 参照)。

WO 01 / 28329 号には、CB2 選択的調節物質が、抗炎症、自己免疫疾患等の治療に用いられることが示されている (特許文献 33 参照)。

WO 01 / 28557 号には、カンナビノイドレセプター調節物質が、抗炎症、自己免疫疾患等の治療に用いられることが示されており、該化合物のうちいくつかは CB2 選択的な調節物質である試験データが開示されている (特許文献 34 参照)。

WO 01 / 32629 号には、CB2 アンタゴニストが、抗炎症、免疫疾患等の治療に用いられることが示されている (特許文献 35 参照)。

WO 01 / 58869 号には、CB アゴニスト、特に CB2 アゴニストが、

呼吸器疾患特に、喘息、気管支炎等の治療に用いられることが示されている。また、該アゴニストが肺上皮細胞からのムチン産生を抑制することが記載されている（特許文献 36 参照）。

WO 01 / 96330 号には、CB2 に結合する化合物が開示され、適
5 応症として、呼吸器疾患、例えば喘息・気管支炎等、炎症性疾患等が挙げられている（特許文献 37 参照）。

WO 02 / 10135 号には、CB2 アゴニストが、喘息、鼻アレルギー、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患等の治療に有効であることが記載
10 されている。また、該化合物が cAMP 産生を抑制することをしめす試験結果が示されている（特許文献 38 参照）。

WO 02 / 42269 号には、CB2 アゴニストが、乾癬等の免疫系疾患、過敏症・喘息・アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎等のアレルギー性疾患、関節炎等の炎症性疾患等の治療に有効であることが記載されている（特許文献 39 参照）。

15 WO 02 / 58636 号には、カンナビ様化合物、特に CB2 選択的化合物が、抗炎症、免疫系の調節等に用いられることが記載されている。また、該化合物が cAMP 産生を抑制するアゴニストであることが記載されている（特許文献 40 参照）。

WO 02 / 60447 号には、CB1 選択的調節物質、CB2 選択的調節物
20 質が記載されている。また、CB2 選択的調節物質、特にアンタゴニストが、抗炎症、免疫系の調節等に用いられることが記載されている（特許文献 41 参照）。

WO 02 / 53543 号には、CB2 親和性化合物が、抗炎症剤、免疫抑制剤等として用いられることが示されている。また、フォルスコリン
25 刺激による cAMP 生成量を測定し、いくつかの化合物がアゴニスト作用を示すこと、及び、ヒツジ赤血球誘発遅延型過敏反応モデルを用いた

試験方法を記載している（特許文献 4 2 参照）。

WO 0 2 / 7 2 5 6 2 号には、CB2 親和性化合物、特にアゴニストが、
抗炎症剤、免疫抑制剤等として用いられることが示されている。また、
フォルスコリン刺激による c A M P 生成量を測定し、いくつかの化合物
5 がアゴニスト作用を示すこと、及び、ヒツジ赤血球誘発遅延型過敏反応
モデルを用いた試験方法を記載している（特許文献 4 3 参照）。

WO 0 2 / 6 2 7 5 0 号には、カンナビノイド調節物質、特に CB2 に
結合する化合物が、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息、慢性閉塞性
肺疾患、気管支炎等の治療に有効であることが記載されている（特許文
10 献 4 4 参照）。

WO 0 2 / 8 5 8 6 6 号には、CB2 選択的アゴニストが、痛みの治療
に有効であることが記載されている（特許文献 4 5 参照）。

これら公報には、該化合物がアレルギー疾患の治療効果を示すことを
実証するデータが開示されていないばかりか、アレルギー性皮膚炎、ア
15 トピー性皮膚炎、アレルギー性喘息、即時型喘息反応、遅発型喘息反応、
気道過敏症に有効であるというデータも開示されていない。また、CB
2 インバースアゴニスト作用によって治療効果を示すことも示されてお
らず、それを示唆する記載も見られない。

しかし当該公報或いは文献には、カンナビノイドレセプター調節物質、
20 特に CB2 選択的な調節物質、特に CB2 選択的なインバースアゴニストが、
アレルギー疾患に有効であるとする確固たる論拠も実証もみられない。
更には、それら調節物質がアレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ア
レルギー性喘息、即時型喘息反応、遅発型喘息反応、気道過敏症に有効
であるという記載も見られない。

25 このように、カンナビノイドレセプターへの作用と病理との関係につ
いての知見は様々であり、特に CB2 選択的な調節物質の臨床への応用に

- 17 -

ついて、アゴニストであるべきか、アンタゴニストであるべきか、或いはインバースアゴニストであるべきかの統一した見解は得られていない。

これら事情の下、抗アレルギー剤として用いられるカンナビノイド調節剤は、今だ開発されるに至っていない。

- 5 なお、本発明者らは、本出願に係る薬理作用を評価するに際し、抗アレルギー効果の判断に有効な病態モデル動物として、アトピー性皮膚炎類似の炎症を誘導させた DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎マウス(非特許文献 4 参照。)、三相性(即時相・遅発相・後遅発相)の皮膚炎を惹起させた IgE 依存性アレルギー性皮膚炎マウス(非特許文献 5 参照。)等を使用
- 10 した。これら病態モデルは抗アレルギー作用、特にアトピー性皮膚炎の薬理作用を評価するのに適したモデルとして用いられている。

【特許文献 1】

- 特開 2000-256323 号(29 頁実施例 3-5、及び、6 頁右 4 行から 7 頁左 1 行、65 頁右 43 行から 46 行、63 頁左 16 行から
- 15 65 頁左 37 行)

【特許文献 2】

特開昭 52-113976 号(3 頁右下 1 行から 4 行、8 頁右上 12 行から 17 行)

【特許文献 3】

- 20 特表 2002-511411 号(6 頁段落番号 0005、7 頁段落番号 0009)

【特許文献 4】

WO 01/64212 号(4 頁 1 行から 29 行)

【特許文献 5】

- 25 WO 01/95899 号(20 頁 7 行から 23 頁 23 行)

【特許文献 6】

WO 01 / 89589号 (2頁15行から4頁2行、図2B、2C)

【特許文献7】

WO 00 / 16756号 (13頁18行から15頁14行、30頁13
行から32頁表、43頁4行から44頁行)

5 【特許文献8】

特表平8-504195号 (12頁表II、16頁)

【特許文献9】

特開平6-73014号 (6頁左28行から50行)

【特許文献10】

10 特開平7-324076号 (8頁左4行から34行)

【特許文献11】

WO 01 / 98289号 (5頁下13行から7頁11行、12頁7行か
ら13行)

【特許文献12】

15 WO 02 / 26702号

【特許文献13】

WO 01 / 87297号 (3頁9行から15行、10頁7行から13行)

【特許文献14】

20 WO 02 / 42248号 (6頁下5行から7頁20行、12頁14行か
ら17行)

【特許文献15】

WO 02 / 47691号 (2頁段落番号0006、3頁4行から最終行)

【特許文献16】

25 特表11-500411号 (9頁12行から11頁12行、65頁22
行から67頁6行)

【特許文献17】

特表11-501615号(16頁16行から21行、52頁14行から54頁7行)

【特許文献18】

特表10-508870号(13頁11行から12行、34頁7行から522行)

【特許文献19】

特表平11-507937号(13頁10行から22行、66頁14行から67頁5行)

【特許文献20】

10 特表2000-502080号(42頁19行から44頁2行)

【特許文献21】

特表2001-508799号(14頁5行から14行、27頁9行から18行)

【特許文献22】

15 特表2001-516361号(6頁18行7頁2行、14頁17行から18行)

【特許文献23】

特表2001-515470号(86頁7行から87頁14行)

【特許文献24】

20 WO99/57107号(1頁1行から2頁13行、22頁表)

【特許文献25】

特表2002-523395号(65頁9行から66頁20行)

【特許文献26】

特表2002-523396号(78頁下3行から80頁8行)

25 【特許文献27】

特表2002-539246号(53頁5行から54頁23頁、64頁

下 9 行から 6 5 頁 5 行)

【特許文献 2 8】

WO 0 1 / 4 0 8 3 号 (5 0 頁 9 行から 5 6 頁 1 2 行)

【特許文献 2 9】

- 5 WO 0 1 / 1 9 8 0 7 号 (2 7 頁 1 1 行から 2 8 頁 8 行、 1 3 4 頁 下 7 行から 1 3 8 頁 最終行)

【特許文献 3 0】

WO 0 1 / 2 9 0 0 7 号 (4 頁 6 行から 2 5 行、 8 頁 表 1)

【特許文献 3 1】

- 10 WO 0 1 / 2 8 4 9 7 号 (1 頁 下 4 行から 3 頁 6 行、 9 頁 2 1 行から 2 6 行)

【特許文献 3 2】

WO 0 1 / 3 2 1 6 9 号 (3 頁 1 8 行から 4 頁 最終行)

【特許文献 3 3】

- 15 WO 0 1 / 2 8 3 2 9 号 (2 頁 1 行から 3 頁 1 4 行)

【特許文献 3 4】

WO 0 1 / 2 8 5 5 7 号 (2 頁 5 行から 5 頁 1 5 行、 7 頁 表)

【特許文献 3 5】

WO 0 1 / 3 2 6 2 9 号

- 20 【特許文献 3 6】

WO 0 1 / 5 8 8 6 9 号 (2 頁 1 行から 8 行、 4 4 頁 下 4 行から 4 6 頁 1 5 行)

【特許文献 3 7】

- 25 WO 0 1 / 9 6 3 3 0 号 (7 頁 2 7 行から 8 頁 9 行、 5 6 頁 9 行から 2 9 行)

【特許文献 3 8】

- 21 -

WO 02 / 1 0 1 3 5 号 (7 1 頁 1 0 行 から 7 2 頁 1 1 行)

【特許文献 3 9】

WO 02 / 4 2 2 6 9 号

【特許文献 4 0】

5 WO 02 / 5 8 6 3 6 号 (7 頁 5 行 から 8 頁 2 5 行、2 9 頁 1 8 行 から
2 5 行)

【特許文献 4 1】

WO 02 / 6 0 4 4 7 号 (6 頁 1 行 から 7 頁 2 行、8 頁 7 行 から 1 7 行、
9 頁 表 1)

10 【特許文献 4 2】

WO 02 / 5 3 5 4 3 号 (8 5 頁 4 行 から 最終 行、2 7 8 頁 4 行 から 2
8 1 頁 1 5 行)

【特許文献 4 3】

15 WO 02 / 7 2 5 6 2 号 (2 9 頁 2 2 行 から 3 0 頁 1 8 行、1 2 0 頁 5
行 から 1 2 3 頁 1 9 行)

【特許文献 4 4】

WO 02 / 6 2 7 5 0 号 (3 頁 1 4 行 から 4 頁 最終 行)

【特許文献 4 5】

WO 02 / 8 5 8 6 6 号 (1 頁 4 行 8 行、8 頁 3 1 行 から 9 頁 3 行)

20 【非特許文献 1】

山本尚三ら著，生物と化学，vol. 39, No. 5, pp 293 から
300, 2001年

【非特許文献 2】

25 Expert Opinion on Therapeutic Pa
tents, Vol. 12, No. 10, 1475-1489, 200

2

- 22 -

【非特許文献 3】

The Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics, vol. 29
6, No. 2, pp 420 から 425 (422 頁表 1、423 頁表 3)

5 【非特許文献 4】

J a r n a l o f A l l e r g y C l i n i c a l I m m u n o l o g y , V o l . 1 0 0 , N o . 6 , P a r t 2 , p p . 3 9
- 4 4 , D e c . 1 9 9 7

【非特許文献 5】

10 P h a r m a c o l o g y , V o l . 6 0 , N o . 2 , p p . 9 7
- 1 0 4 , F e b . 2 0 0 0

【非特許文献 6】

M u n r o ら , N a t u r e , V o l . 3 6 5 , p p . 6 1 - 6 5 ,
1 9 9 3

15

発明の開示

上記の通りカンナビノイドレセプター調節物質は未だ医薬品として成功を収めておらず、その効果的な用途が模索されている。

従って、本発明は、カンナビノイドレセプター調節物質、特に末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的な調節物質を有効成分とする新規なアレルギー疾患治療剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、選択的 CB2 調節物質がアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患に対して、極めて有効
25 に作用することを実証して、本発明を完成した。本発明の医薬は、特に、アレルギー性喘息及びアトピー性皮膚炎の治療剤として有効である。こ

- 23 -

の事実、即ち本発明の効果は、先述の特開 2000-256323 (W
000/40562) から示唆される効果をはるかに超えるものであり、
発明者自身をして驚くべきものであった。

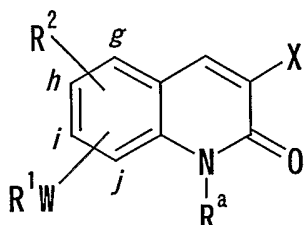
より詳しくは下記 (1) 乃至 (31) に示す通りである。

5 (1) カンナビノイドレセプター調節物質を有効成分として含有し
てなるアレルギー疾患治療剤。

(2) カンナビノイドレセプター調節物質が末梢細胞型カンナビノ
イドレセプターに選択的な調節物質である (1) 記載のアレルギー疾患
治療剤。

10 (3) カンナビノイドレセプター調節物質が下記一般式 [I] 又は
その医薬上許容される塩で示される 2-オキソキノリン化合物である

(1) 又は (2) 記載のアレルギー疾患治療剤。



[I]

[式中、Wは-O-、-S(O)_t-、-CR³R⁴-、-NR⁵-、-
15 NR⁵CO-、-CONR⁵-、-COO-又は-OCO- (式中、R³
及びR⁴は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R⁵は水
素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、
R¹は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリ
ールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアル
20 キル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における水素原子を
除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、
カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシル
チオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキル

-24-

スルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

R²は水素原子、アルキル、-OR⁶（式中、R⁶は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリー
5 ル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、-NR⁷R⁸（式中、R⁷及びR⁸は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリー
ル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シ
10 クロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又はR⁷とR⁸が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。）、又は
-(CH₂)_u-S(O)_{u'}R⁹（式中、R⁹は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、u及びu'はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該R²における水素原子を除く各基はそ
15 れぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

R^aは水素原子又はアルキルを示し、

20 Xは-COOR^b、-CONH₂、-CONR^c-(Alk^a)_r-R、-(CH₂)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R、-(CH₂)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R、-(CH₂)_p-OH又は-(CH₂)_q-NR^eR^{e'}

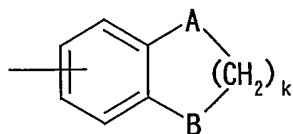
{式中、R^b、R^c、R^d、R^fはそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、R^e及びR^{e'}はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又はR^eとR^{e'}が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリー

25

- 25 -

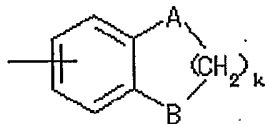
ルを形成してもよく、

- A 1 k^a、A 1 k^b及びA 1 k^cはそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル（当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。）又は—C ONR¹⁰R¹¹（式中、R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又はR¹⁰とR¹¹が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリアルを形成してもよい。）で置換されていてもよく、Rはアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



- （式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、kは1乃至3の整数を示す。）を示し、当該アリアル及びヘテロアリアルはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。}を示す。]

(4) Wが-O-であり、R¹が水素原子又はアルキル（当該アルキルは前記の通りである。）であり、R²が-OR⁶（R⁶は前記の通りである。）であり、Rがアリール、ヘテロアリール又は

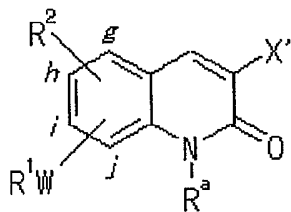


5

（ここで、アリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。）である、(3) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(5) カンナビノイドレセプター調節物質が下記一般式 [I'] 又はその医薬上許容される塩で示される 2-オキソキノリン化合物である

10 (1) 又は (2) 記載のアレルギー疾患治療剤。



[I']

[式中、Wは-O-、-S(O)_t-、-CR³R⁴-、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-CONR⁵-、-COO-又は-OCO-（式中、R³及びR⁴は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R⁵は水素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、R¹は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルス

15

20

- 27 -

ルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

ル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シ

5 クロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリー

ル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒に

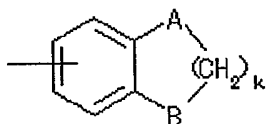
10 アリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_{u'}-S(O)_uR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び u' はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、

15 アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^a は水素原子又はアルキルを示し、 X' は $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 又は $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ (式中、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル (当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキル

20 チオで置換されていてもよい。))又は $-CONR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又

- 28 -

は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)で置換されていてもよく、Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



5

(式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、kは1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、
 10 ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は=Oで
 15 アルコキシで置換されていてもよく、r、s、v及びwはそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、p及びqはそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。]ただし、(a) R^2 が水素原子であるとき、 WR^1 は2-オキソキノリンのj位に置換するもとし、(b) 1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-N-(フェニルメチル)-3-キノリン
 20 カルボキサミド及びN-(1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-3-キノリル)ベンズアミドを除く。

(6) X' が $-CONR^c-(A_1k^a)_r-R$ である、(5)記載のアレルギー疾患治療剤。

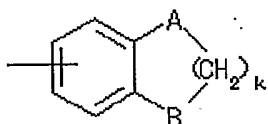
25 (7) X' が $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(A_1k^b)_s-R$ 又

- 29 -

は $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ である、

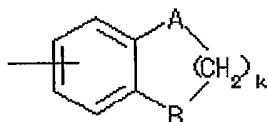
(5) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(8) Rがアリール、ヘテロアリール又は



5 (ここでアリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。) である、(5) 乃至 (7) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(9) Rが



(式中、各記号は前記の通りである。) である、(5) 乃至 (7) 記載の
10 アレルギー疾患治療剤。

(10) Wが $-O-$ であり、 R^2 が $-OR^6$ (ここで、 R^6 が水素原子又はアルキルである。) である、(5) 乃至 (9) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(11) WR^1 の置換位置がベンゼン環状の j 位であり、 R^2 の置換
15 位置がベンゼン環状の i 位である、(5) 乃至 (10) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(12) Alk^a がアルキレンであり、 $r=1$ である、(5)、(6) 又は (8) 乃至 11 記載のアレルギー疾患治療剤。

(13) 2-オキソキノリン化合物が、7-メトキシ-2-オキソ
20 -8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
(2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ
-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
(4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペン
チルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-

- 30 -

- アミノフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド 塩酸塩、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピペリジノエチル)
- 15 アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ピリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジルメチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)
- 25 アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ

- 3 1 -

キノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド
塩酸塩、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
キノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] ア
ミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒ
5 ドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-フルオロフェニル) エチル]
アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジ
ヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル) エチ
ル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2
-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-3-メ
10 トキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペ
ンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4
-クロロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-
ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フ
ェニルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキ
15 シ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル)
アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジ
ヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、7
-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン
-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メト
20 キシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-
カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メト
キシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-
カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メ
トキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3
25 -カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メト
キシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-

- カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチル

- 33 -

- ルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル)アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド、7, 8-ジペンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド、1-O-[2-ヒドロキシ-5-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸及び1-O-[2-ヒドロキシ-4-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸、5-[7-メトキシ-3-[(3, 4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸、5-[7-メトキシ-3-[(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)カルバモイル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸、8-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド、8-(5-ヒドロキシペンチルオキシ-

-34-

シ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル
 ボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、8-(4
 -ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジ
 5 ル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-(4-オキソペンチルオ
 キシ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレ
 ンジオキシベンジル) アミド、8-(3-ヒドロキシペンチルオキシ)
 -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボ
 ン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2
 10 -オキソ-8-(3-オキソペンチルオキシ) -1, 2-ジヒドロキノ
 リン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、
 8-(2-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-
 1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキ
 シベンジル) アミド、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジ
 15 ヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチ
 ル] アミド、8-プトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2
 -オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-ヒドロキシ
 メチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N-
 (4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (8-プトキシ-7-メトキシ
 20 -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルエステル、
 N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルエステル、
 3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ
 -1, 2-ジヒドロキノリン、8-プトキシ-3-アミノメチル-7-
 25 メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-7
 -メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキ

- 35 -

ノリン、N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア及びN-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドからなる群より選ばれる、(5)記載のアレルギー疾患治療剤。

(14) カンナビノイドレセプター調節物質が、N-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩である(3)記載のアレルギー疾患治療剤。

(15) カンナビノイドレセプター調節物質が、SR144528、HU-308、L-759633、L-759656、L-768242、PRS-211096、PRS-211335、PRS-211359、AM603、AM1703、AM1710及びAM1221からなる群より選ばれる(1)又は(2)記載のアレルギー疾患治療剤。

(16) カンナビノイドレセプター調節物質が、SR144528である(15)記載のアレルギー疾患治療剤。

(17) カンナビノイドレセプター調節物質が、インバースアゴニストである(1)乃至(16)記載のアレルギー疾患治療剤。

(18) カンナビノイドレセプター調節物質が、アデニル酸シクラーゼ活性化剤によるcAMP産生量を増加する物質である(1)乃至(17)記載のアレルギー疾患治療剤。

(19) カンナビノイドレセプター調節物質が末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的なインバースアゴニストである(1)乃至(17)記載のアレルギー疾患治療剤。

(20) アレルギー疾患がアレルギー性皮膚炎である(1)乃至(1

9) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(21) アレルギー疾患がアトピー性皮膚炎である (1) 乃至 (20) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(22) アレルギー疾患がアレルギー性喘息である (1) 乃至 (15) 9) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(23) アレルギー疾患が即時型喘息反応又は/及び遅発型喘息反応又は/及び気道過敏症である (1) 乃至 (19) 又は請求項 (22) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(24) アレルギー疾患がアレルギー性鼻炎又は及びアレルギー性結膜炎である (1) 乃至 (19) 記載の治療剤。

(25) カンナビノイドレセプター調節物質がロイコトリエン阻害作用を併せ持つ (1) 乃至 (24) 記載のアレルギー疾患治療剤。

(26) DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎動物或いは IgE 依存性アレルギー性皮膚炎動物において治療効果を示す (1) 乃至 (25) 記載のア
15 レルギー疾患治療剤。

(27) カンナビノイドレセプター調節物質による、カンナビノイドアゴニストに起因するアレルギー疾患の治療のための医薬。

(28) 抗アレルギー剤の同定方法であって、以下の工程を含む方法。

20 1. 末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に結合する化合物を選定する、

2. 工程 1 で選定された化合物或いは既に末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に結合する事が知られる化合物からインバースアゴニストである化合物を選定する、

25 3. 工程 2 で選定された化合物の抗アレルギー効果を測定する。

(29) N-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル)

- 37 -

ー 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 8 - ペンチルオキシ - 1, 2 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分
として含有してなるアレルギー疾患治療剤。

(30) N - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル)
5 ー 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 8 - ペンチルオキシ - 1, 2 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分
として含有してなるアトピー性皮膚炎治療剤。

(31) N - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル)
ー 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 8 - ペンチルオキシ - 1, 2 - ジヒドロ
10 キノリン - 3 - カルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分
として含有してなる喘息治療剤。

次に、本明細書において使用する語句の説明を行なう。

「カンナビノイドレセプター調節物質」及び「カンナビノイドレセプ
15 ター調節剤」とは、カンナビノイドレセプターの生物活性を調節する物
質、若しくはカンナビノイドレセプターの発現を調節する物質であり、
前者としては、アゴニスト、アンタゴニスト、インバースアゴニスト、
その他カンナビノイドレセプターの感受性を増強する或は低減する物質
が挙げられ、後者としては、カンナビノイドレセプターの遺伝子発現を
20 増強或は抑制する物質等が挙げられる。インバースアゴニストとは、レ
セプターのアゴニスト本来の作用とは逆の作用を来すものである。例え
ば、カンナビノイドレセプターにおいて cAMP レベルの観点からすると、
カンナビノイドがその上昇を抑えるのに比し、化合物 A は cAMP レベルを
上昇させるという知見が得られている。インバースアゴニストとして具体
25 的には、化合物 A、SR144528、AM630 が挙げられ、好ましくは化合物 A
及び SR144528 である。

- 38 -

カンナビノイドレセプター調節物質として具体的には、特開 2000-256323 (WO00/40562) に一般式 [I] により表される化合物、より具体的には N-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド (化合物 A) 等の 2-オキソキノリン化合物等が挙げられ、その他、 Δ 9-THC、Nabilone (LY-109514)、CP-55940、PRS-211096、PRS-211335、PRS-211359、SR144528、SR141716、Rimonabant (SR141716A)、SR14778、AMG-3、SLV-319、AM-251、AM-281、AM374、AM404、AM630、AM-694、AM2233、AM2230、AM1221 等の WO01/28557 記載の化合物、AM1703 等の WO01/28497 記載の化合物、AM1710 等の WO01/28329 記載の化合物、HU-308 等の WO01/32169 記載の化合物、HU-310 等の WO99/51560 記載の化合物、JWH-051、JWH-161、O-1236、O-1057、O-2093、L-759633、L-759656、L-768242、LY320135 等の WO96/02248 記載の化合物、BAY-38-7271、WO02/24630 記載の化合物、WO02/10135 記載の化合物、WO01/96330 記載の化合物、WO01/85092 記載の化合物、WO01/74763 記載の化合物、WO01/70700 記載の化合物、WO01/64634 記載の化合物、WO01/64633 記載の化合物、WO01/64632 記載の化合物、WO01/58869 記載の化合物、WO01/58445 記載の化合物、WO01/04083 記載の化合物、WO01/32629 記載の化合物、WO01/29007 記載の化合物、WO01/28

- 39 -

5 8 8 記載の化合物、特表 2 0 0 1 - 5 1 5 4 7 0 号 (US 6 2 6 2 1
1 2 号) 記載の化合物、特表 2 0 0 2 - 5 3 9 2 4 6 (WO 0 0 / 5 6
3 0 3) 記載の化合物、WO 0 0 / 4 6 2 0 9 記載の化合物、WO 0 0
/ 3 2 2 0 0 記載の化合物、WO 0 0 / 1 6 7 5 6 記載の化合物、WO
5 0 0 / 1 5 6 0 9 記載の化合物、特表 2 0 0 2 - 5 2 3 3 9 6 (WO 0
0 / 1 0 9 6 8) 記載の化合物、特表 2 0 0 2 - 5 2 3 3 9 5 (WO 0
0 / 1 0 9 6 7) 記載の化合物、WO 9 9 / 6 0 9 8 7 記載の化合物、
WO 9 9 / 5 7 1 0 7 記載の化合物、WO 9 9 / 5 7 1 0 6 記載の化合
物、WO 9 9 / 5 2 5 2 4 記載の化合物、WO 9 9 / 2 6 6 1 2 記載の
10 化合物、WO 9 9 / 2 4 4 7 1 記載の化合物、WO 9 9 / 2 4 9 9 記載
の化合物、特表 2 0 0 1 - 5 1 6 3 6 1 (WO 9 8 / 4 1 5 1 9) 記載
の化合物、WO 9 8 / 3 7 0 6 1 記載の化合物、WO 9 8 / 3 2 4 4 1
記載の化合物、特表 2 0 0 1 - 5 0 8 7 9 9 (WO 9 8 / 3 1 2 2 7)
記載の化合物、WO 9 7 / 2 9 0 7 9 記載の化合物、特表 2 0 0 0 - 5
15 0 2 0 8 0 (WO 9 7 / 2 1 6 8 2) 記載の化合物、WO 9 7 / 1 9 0
6 3 記載の化合物、特表平 1 1 - 5 0 7 9 3 7 (WO 9 7 / 8 6 0) 記
載の化合物、WO 9 6 / 2 0 2 6 8 記載の化合物、特表 1 0 - 5 0 8 8
7 0 (WO 9 6 / 2 5 3 9 7) 記載の化合物、特表 1 1 - 5 0 1 6 1 5
(WO 9 6 / 1 8 6 0 0) 記載の化合物、特表 1 1 - 5 0 0 4 1 1 (W
20 O 9 6 / 1 8 3 9 1) 記載の化合物、WO 9 4 / 1 2 4 6 6 記載の化合
物、US 6 2 8 4 7 8 8 記載の化合物、US 5 9 3 9 4 2 9 記載の化合
物、US 5 8 0 4 5 9 2 記載の化合物、US 5 6 0 5 9 0 6 記載の化合
物、US 5 6 2 4 9 4 1 記載の化合物、US 5 4 6 2 9 6 0 記載の化合
物、US 5 0 8 1 1 2 2 記載の化合物、US 5 0 1 3 8 3 7 記載の化合
25 物、DE 1 0 0 1 5 8 6 6 記載の化合物、DE 1 9 8 3 7 6 2 7 記載の
化合物、DE 1 9 8 3 7 6 3 8 記載の化合物、WO 0 1 / 5 8 4 5 0 記

- 40 -

載の化合物、WO 0 1 / 3 2 6 6 3 記載の化合物、WO 0 1 / 2 8 4 9
8 記載の化合物、WO 0 1 / 2 4 7 9 8 記載の化合物、FR 2 8 0 5 8
1 8 記載の化合物、FR 2 8 0 5 8 1 7 記載の化合物、FR 2 8 0 5 8
1 0 記載の化合物、FR 2 7 9 9 1 2 記載の化合物、FR 2 7 8 9 0 7
5 9 記載の化合物、FR 2 7 8 9 0 7 8 記載、WO 0 1 / 8 9 5 8 9 記載
の化合物、WO 0 1 / 9 5 8 8 9 記載の化合物、WO 0 1 / 9 8 2 8 9
記載の化合物、WO 0 2 / 1 9 3 8 3 記載の化合物、WO 0 2 / 2 6 7
0 2 記載の化合物、WO 0 2 / 2 8 3 4 6 記載の化合物、WO 0 1 / 8
7 2 9 7 記載の化合物、WO 0 2 / 3 6 5 9 0 記載の化合物、WO 0 2
10 / 4 2 2 6 9 記載の化合物、WO 0 2 / 4 2 2 4 8 記載の化合物、WO
0 2 / 4 7 6 9 1 記載の化合物、WO 0 2 / 5 8 6 3 6 記載の化合物、
WO 0 2 / 6 0 4 4 7 記載の化合物、WO 0 2 / 6 5 9 9 7 記載の化合
物、WO 0 2 / 5 3 5 4 3 記載の化合物、WO 0 2 / 7 2 5 6 2 記載の
化合物、WO 0 2 / 6 2 7 5 0 記載の化合物、WO 0 2 / 8 0 9 0 3 記
15 載の化合物、WO 0 2 / 8 5 8 6 6 記載の化合物等が挙げられる。

好ましくは、末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用す
る調節物質であり、特開 2 0 0 0 - 2 5 6 3 2 3 (WO 0 0 / 4 0 5 6
2) 記載の化合物、WO 0 2 / 1 0 1 3 5 記載の化合物、SR 1 4 4 5
2 8、AM 6 3 0、AM 1 2 2 1 等のWO 0 1 / 2 8 5 5 7 記載の化合
20 物、AM 1 7 0 3 等のWO 0 1 / 2 8 4 9 7 記載の化合物、AM 1 7 1
0 等のWO 0 1 / 2 8 3 2 9 記載の化合物、HU - 3 0 8 等のWO 0 1
/ 3 2 1 6 9 記載の化合物、JWH - 0 5 1、L - 7 5 9 6 3 3、L -
7 5 9 6 5 6、L - 7 6 8 2 4 2、WO 0 1 / 7 4 7 6 3 記載の化合物、
WO 0 1 / 3 2 6 2 9 記載の化合物、WO 0 1 / 2 9 0 0 7 記載の化合
25 物、WO 0 1 / 1 9 8 0 7 記載の化合物、WO 0 1 / 4 0 8 3 記載の化
合物、特表 2 0 0 2 - 5 3 9 2 4 6 (WO 0 0 / 5 6 3 0 3) 記載の化

-41-

合物、特表2002-523396 (WO00/10968) 記載の化合物、特表2002-523395 (WO00/10967) 記載の化合物、WO99/57107 記載の化合物、WO99/2499 記載の化合物、特表2001-516361 (WO98/41519) 記載の
5 化合物、特表2001-515470号 (US6262112号) 記載の化合物、特表2001-508799 (WO98/31227) 記載の化合物、WO97/29079 記載の化合物、特表2000-502080 (WO97/21682) 記載の化合物、特表平11-507937 (WO97/860) 記載の化合物、特表10-508870 (W
10 O96/25397) 記載の化合物、特表11-501615 (WO96/18600) 記載の化合物、特表11-500411 (WO96/18391) 記載の化合物、US5605906 記載の化合物、WO01/58869 記載の化合物、WO01/96330 記載の化合物、WO02/10135 記載の化合物、WO02/42269 記載の化合物、
15 WO02/58636 記載の化合物、WO02/60447 記載の化合物、WO02/53543 記載の化合物、WO02/72562 記載の化合物、WO02/62750 記載の化合物、WO02/85866 記載の化合物であり、更に好ましくは、特開2000-256323 (WO00/40562) 記載の化合物、SR144528、AM630、
20 AM1221等のWO01/28557 記載の化合物、AM1703等のWO01/28497 記載の化合物、AM1710等のWO01/28329 記載の化合物、HU-308等のWO01/32169 記載の化合物、JWH-051、L-759633、L-759656、L-768242、WO01/32629 記載の化合物、WO01/290
25 07 記載の化合物、WO98/41519 記載の化合物であり、特に好ましくは2-オキソキノリン化合物としてN-(ベンゾ [1, 3] ジオ

- 42 -

キソール-5-イルメチル)-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物A)を挙げることができる。更に好ましくは、化合物A、SR144528、AM630であり、更に好ましくは化合物A及びSR144528であり、最も好ましくは

5 化合物Aである。

「アレルギー疾患」としては、アナフィラキシー、消化管アレルギー、アレルギー性胃腸症、アレルギー性皮膚炎、うるしかぶれ・化粧品かぶれ等の皮膚炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、花粉症、ア

10 レルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、薬剤アレルギー、血清病、結核病変、臓器移植後の拒絶反応、結核病変、臓器移植後の拒絶反応等が挙げられるがこれに限定されず、アレルギー

15 に関する疾患であれば、何れにも適用可能である。より好ましくは、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性喘息、アトピー性喘息、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎を挙げることができる。特に好ましくは、皮膚若しくは呼吸器に関するアレルギー疾患を挙げることができ、より具体的な適応症としては、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性喘息及びアトピー性喘息である。

「アレルギー性皮膚炎」とは、アレルギー反応に関する皮膚炎を示

20 し、例えばアトピー性皮膚炎を含む。創傷による皮膚炎の様な非アレルギー性皮膚炎と区別される。「アトピー性皮膚炎治療薬」としては、アトピー性皮膚炎のアレルギー反応に作用することにより治療効果を上げるものが好ましい。また、そのアレルギー反応の遅発型反応、遅延型反応、若しくは、遅発型反応かつ遅延型反応に効果を有することが好ましく、

25 更に好ましくは、即時型反応に加え、遅発型反応、遅延型反応、若しくは、遅発型反応かつ遅延型反応に効果を有する治療剤である。

- 4 3 -

「アレルギー性喘息」とは、喘息症状のなかでのアレルギー的側面を示し、例えば混合型喘息、アトピー性喘息を含む。アスピリン喘息等の非アレルギー性喘息とは区別される。「喘息治療薬」としては、喘息のアレルギー反応に作用することにより治療効果を上げるものが好ましい。

- 5 また、慢性気管支炎又は気道過敏症に対し効果を有することが好ましく、更に好ましくは慢性気管支炎かつ気道過敏症に効果を有する治療剤である。また、そのアレルギー反応の遅発型反応、遅延型反応、若しくは、遅発型反応かつ遅延型反応に効果を有することが好ましく、更に好ましくは、即時型反応に加え、遅発型反応、遅延型反応、若しくは、遅発型
- 10 反応かつ遅延型反応に効果を有する治療剤である。

- 「鎮痒作用」とは、痒みを低減させる或いは痒みを取り除くことにより、搔痒反応を減少させ、痒みからの精神的ストレスを低減させる効果をいう。中枢作用ではなく、例えば抗ヒスタミン作用、抗サブスタンス P 作用の様に、痛みの原因を取り除くことが好ましい。また、上記のア
- 15 レルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎に対し、鎮痒作用を有することが好ましい。

- 本発明の「カンノピノイドレセプター調節物質」は、ステロイド剤、免疫抑制剤の様な「副作用となる免疫抑制作用」を持たない安全な薬剤となり得る。「副作用となる免疫抑制作用」としては、腎臓・脾臓の機能
- 20 障害による、高カリウム血症、白血球・血小板減少等が挙げられ、例えば、脾臓重量の減少がその指標となるが、本発明の「カンノピノイドレセプター調節物質」には、これら副作用は見られなかった。

著しい副作用が認められないことで「経口投与が可能」な薬剤であれば、軟膏剤、注射剤等に比べ取扱いが容易となる。

- 25 ここで、アレルギー疾患の「治療」とは、アレルギー反応を抑制すること或いはアレルギー疾患の症状を改善することを意味し、起こり得る

アレルギー反応或いはアレルギー疾患を予防すること、その増悪を予防することも含む。

図面の簡単な説明

- 5 図 1 は、マウス DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎における 4 回目抗原塗布後の試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加 ($\times 10^{-2}$ mm)」を表す。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、プレドニゾン（陽性対照として 1、2、5mg/kg を経口投与。）、化合物 A (0.1、
10 1、10mg/kg を経口投与。) の結果を示す。

- 図 2 は、マウス DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎における 5 回目抗原塗布後の試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加 ($\times 10^{-2}$ mm)」を表す。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、プレド
15 ニゾン（陽性対照として 1、2、5mg/kg を経口投与。）、化合物 A (0.1、1、10mg/kg を経口投与。) の結果を示す。

- 図 3 は、DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎モデルにおける試験化合物の脾臓湿重量への影響を示す図である。縦軸は、脾臓湿重量 (mg) を表す。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、プレド
20 ニゾン（陽性対照として 1、2、5mg/kg を経口投与。）、化合物 A (0.1、1、10mg/kg を経口投与。) の結果を示す。

- 図 4 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における即時相（抗原塗布 1 時間後）での試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加 ($\times 1$
25 0^{-2} mm)」を表す。左からそれぞれ、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、フマル酸ケトチフェン（陽性対照として 10mg/kg を経口投与。）、プラン

- 4 5 -

ルカスト水和物（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

図 5 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における遅発相（抗原塗布 24 時間後）での試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図である。

5 縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加（ $\times 10^{-2}$ mm）」を表す。左からそれぞれ、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、フマル酸ケトチフェン（陽性対照として 10mg/kg を経口投与。）、プランルカスト水和物（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

10 図 6 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における後遅発相（抗原塗布 8 日後）での試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加（ $\times 10^{-2}$ mm）」を表す。左からそれぞれ、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、フマル酸ケトチフェン（陽性対照として 10mg/kg を経口投与。）、プラン
15 ルカスト水和物（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

図 7 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における試験化合物の投与期間の影響を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の厚みの増加（ $\times 10^{-2}$ mm）」を表す。0-8 は、抗原塗
20 布日から 8 日後までの投与期間を示す。左からそれぞれ溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を 9 日間経口投与。）、化合物 A（10mg/kg を 9、8、7、5、3 日間経口投与。）の結果を示す。

図 8 は、モルモット抗原誘発喘息における即時型喘息（抗原誘発 1 分後）での試験化合物の呼吸抵抗への影響を示す図である。縦軸は気道抵抗
25 抗（sRaw）の増加率（%）を示す。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10、30、100mg/kg を経口投与。）、

- 46 -

プランルカスト（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、プレドニゾロン（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

図 9 は、モルモット抗原誘発喘息における遅発型喘息（抗原誘発 4～8 時間後）での試験化合物の呼吸抵抗への影響を示す図である。縦軸は AU
5 C_{4-8hr} （%・hr）を示す。AUC_{4-8hr}とは、抗原誘発 4 乃至 8 時間後の気道抵抗（sRaw）の増加率（曲線下面積比）である。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10、30、100mg/kg を経口投与。）、プランルカスト（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、プレドニゾロン（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

10 図 10 は、モルモット気道反応における試験化合物の影響を示す図である。縦軸は PC₁₀₀ACh（mg/ml）を示す。PC₁₀₀AChとは、アセチルコリン吸入後の気道抵抗（sRaw）が生理食塩液吸入後の sRaw から 100%上昇するのに必要なアセチルコリン濃度である。左からそれぞれ偽処置、溶媒（溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。）、化合物 A（10、30、100mg/kg を経口
15 投与。）、プランルカスト（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）、プレドニゾロン（陽性対照として 30mg/kg を経口投与。）の結果を示す。

図 11 は、ヒト好塩基球からのロイコトリエン産生に対する試験化合物の影響を示す図である。

縦軸にロイコトリエン（C4/D4/E4）量（pg/mL）、横軸には抗 IgE 抗体量
20（ μ g/mL）を示す。

図 12 は、ラット肥満細胞からのロイコトリエン産生に対する試験化合物の影響を示す図である。

縦軸にロイコトリエン（C4/D4/E4）量（pg/mL）、横軸には DNP-BSA 量（ng/mL）を示す。

25 図 13 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における後遅発相（抗原塗布 8 日後）での試験化合物の耳介腫脹への影響を示す図であ

- 47 -

る。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の肥厚 ($\times 10^{-2}$ mm)」を表す。上図の左からそれぞれ、非感作群、感作群、HU-308 (10、50mg/kg を経口投与。)、化合物 A (0.1、1、10mg/kg を経口投与。)、プレドニゾロン (陽性対照として 5mg/kg を経口投与。) の結果を示す。下図
5 の左からそれぞれ、非感作群、感作群、SR144528 (0.1、1、10mg/kg を経口投与。)、化合物 A (10mg/kg を経口投与。)、プレドニゾロン (陽性対照として 5mg/kg を経口投与。) の結果を示す。平均値 \pm 標準誤差 (n = 8)、** : p < 0.01, *** : p < 0.001 (vs 感作群 Dunnett test), ### : p < 0.001 (vs 感作群 Student-t test), \$\$\$: p < 0.001 (vs 非感作群 Student-t
10 test)

図 1 4 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における後遅発相 (抗原塗布 8 日後) での試験化合物の脾臓および胸腺湿重量への影響を示す図である。上図の縦軸は、脾臓湿重量 (mg) を表す。下図の縦軸は、胸腺湿重量 (mg) を表す。左からそれぞれ非感作群、感作群、HU-3
15 08 (10、50mg/kg を経口投与。)、化合物 A (0.1、1、10mg/kg を経口投与。)、プレドニゾロン (5mg/kg を経口投与。) の結果を示す。平均値 \pm 標準誤差 (n=8)、* : p < 0.05, *** : p < 0.001 (vs 感作群 Dunnett test), ## : p < 0.01, ### : p < 0.001 (vs 感作群 Student-t test), \$\$: p < 0.01 (vs 非感作群 Student-t test)

20 図 1 5 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における後遅発相 (抗原塗布 8 日後) での試験化合物の脾臓および胸腺湿重量への影響を示す図である。上図の縦軸は、脾臓湿重量 (mg) を表す。下図の縦軸は、胸腺湿重量 (mg) を表す。左からそれぞれ非感作群、感作群、SR144528 (0.1、1、10mg/kg を経口投与。)、化合物 A (10mg/kg を経口投与。)、
25 プレドニゾロン (5mg/kg を経口投与。) の結果を示す。平均値 \pm 標準誤差 (n=8)、### : p < 0.001 (vs 感作群 Student-t test)

- 48 -

図 1 6 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における試験化合物によって誘発される耳介腫脹の経時変化を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの「耳介の肥厚 ($\times 10^{-2}$ mm)」を表す。左から、化合物塗布後の時間を表わす。平均値 \pm 標準誤差、(n=6)

5 図 1 7 は、マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応における 2-アラキドノイルグリセロールエーテル (2-AG-E) によって誘発される耳介浮腫に対する化合物 A の効果を示す図である。縦軸は AUC (0 乃至 8 日目) を表わす。左からそれぞれ、偽処置、溶媒 (溶媒のみ 10mg/kg を経口投与。)、化合物 A (0.01、0.1、1、10mg/kg を経口投与。) の結果を示す。

10 平均値 \pm 標準誤差 (n=8)、**: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (vs 溶媒群 Dunnett test), \$\$\$: $p < 0.001$ (vs 偽処置群 Student-t test)

図 1 8 は、NC 系マウスの自発的搔痒反応に対する試験化合物の効果を示す図である。縦軸は、試験化合物投与前後におけるマウスの引っ掻き回数 (回/時間) を表わす。左からそれぞれ、溶媒 (溶媒のみ経口投与。)、
15 化合物 A (1、10mg/kg を経口投与。)、タクロリムス水和物 (1mg/kg を経口投与。)、吉草酸ベタメサゾン (1mg/kg を経口投与。) の結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれ
20 らにより限定されるものではない。

製剤例 1 カプセル剤の製造

	1) 化合物 A	30g
	2) 微粉末セルロース	10g
25	3) 乳糖	19g
	4) ステアリン酸マグネシウム	1g

- 49 -

計 60g

1)、2)、3) 及び 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 錠剤の製造

5	1) 化合物 A	30g
	2) 乳糖	50g
	3) トウモロコシデンプン	15g
	4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1g

10 計 140g

1)、2)、3) の全量及び 30g の 4) を水で連合し、真空乾燥後、製粒を行なう。この製粒粉末に 14g の 4) 及び 5) を混同し、打錠機で打錠する。1 錠あたり化合物 A を 30mg 含有する錠剤 1000 錠を得る。

本発明における化合物を医薬組成物として使用する場合には、化合物
 15 自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化して投与を行うことも可能である。例えば必要に応じて上記製剤例 1 (カプセル剤) および 2 (錠剤) 以外に、マイクロカプセル剤、軟・硬カプセル剤、丸剤、液剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、フィルムコーティング剤、ペレット剤、トローチ剤、舌下剤、咀嚼剤、パッカル剤、ペースト剤、
 20 シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤、乳剤、点眼剤、点耳剤、塗布剤、軟膏剤、硬膏剤、パップ剤、TTS 剤、ローション剤、吸引剤、エアゾール剤として経口的あるいは非経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁・乳濁状溶液を注射剤の形で非経口的に使用できる。非経口投与のためのその他の形態とし
 25 ては、一つまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、腸溶内投与のための坐剤、ペッサリー、乳剤性発泡剤などが含

- 50 -

まれる。また、例えば薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、溶剤、基剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、芳香剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤、希釈剤、等張化剤、無痛化剤、増量剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティング

5 剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤あるいはその他の添加剤等と適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えばゼ

10 ラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプ

15 セルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状担体を含むことができる。注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えば D-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニト

20 ール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート 80 (TM)、HCO-50 と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香

25 酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば塩酸ブ

ロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得る。経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物A 0.1~1000mg、好ましくは1~300mgを、1~数回にわけて投与する。

なお、本発明化合物は動物用医薬としても適応することができる。

10 薬理試験

1) アレルギー性皮膚炎モデル動物を用いた治療効果

アトピー性皮膚炎はI型及びIV型アレルギー反応が複雑に絡み合ったものと考えられており、I型及びIV型が単独若しくは複合的に発症するモデルが有用である。

15 1. マウス DNFB 誘発アレルギー性皮膚炎に対する効果

本モデルは、マウスを抗原によって感作後、誘発を繰り返すことにより、IgE 抗体価の上昇を伴う接触性皮膚炎、すなわちアトピー性皮膚炎類似の炎症を誘導させたモデルである (J. Allergy Clin. Immunol., 100(6Pt2), 39-44, Dec. 1997)。本モデルは、T細胞による遅延型アレルギー反応及び肥満細胞による遅発型アレルギー反応により炎症を起こすと考えられる。また、本試験において同時に、試験化合物の全身性免疫抑制作用を検討するため脾臓重量を測定した。

試験方法

・試験化合物の調製

25 溶媒の調製：メチルセルロース（以下MC）を蒸留水で溶解し、0.5% (w/v) MC 水溶液とした。

- 5 2 -

試験化合物の調製：特開 2 0 0 0 - 2 5 6 3 2 3 号の実施例 3 - 5 に従い化合物を合成した。所定量の化合物 A を上記溶媒により懸濁し、1 mg/mL 懸濁液とした。さらに希釈により、0.1mg/mL、0.01 mg/mL 懸濁液に調製した。また、陽性対照薬としてプレドニゾロン (Sigma) を同様に 0.5 mg/mL、0.2mg/mL、0.1mg/mL に調製した。プレドニゾロンはアトピー性皮膚炎の治療に有効とされる副腎皮質ステロイド剤のひとつである。

・抗原の調製及び塗布

抗原の調製：DNFB (2,4-ジニトロフルオロベンゼン) をアセトンとオリーブオイルの混液 (3:1、v/v) にて、0.15% (w/v) になるように用時 10 調製した。

抗原塗布：9 週齢雌性 BALB/c 系マウス (SLC 製) の両耳介の表裏に、上記抗原を 25 μ L ずつ、1 週間に 1 回の割合で計 5 回塗布した。

・試験化合物の投与

3 回目に抗原塗布した翌日より 5 回目に抗原塗布した翌日までの間、15 日に 1 回の割合で合計 15 回上記試験化合物を 10mL/kg 投与した。なお、抗原塗布日には抗原塗布の 1 時間前に、抗原塗布翌日には抗原塗布の 23 時間後に投与した。

・耳介腫脹の測定

抗原塗布前及び 24 時間後に、ダイヤルシクネスゲージ (山前機工) 20 を用いて耳介の厚みを測定し、その差を腫脹の指標とした。4 回目抗原塗布及び 5 回目抗原塗布の際の測定結果を陽性対照の結果と合わせ図 1 及び図 2 に示す。

・脾臓重量の測定

5 回目抗原塗布 24 時間後に、エーテル麻酔し放血させたマウスより脾 25 臓を摘出し、湿重量を測定した。測定結果を図 3 に示す。

・結果

- 5 3 -

永井らは本モデルにおいて、5 回目の抗原塗布後には、遅発型反応（I 型アレルギー反応）及び遅延型反応（IV 型アレルギー反応）が複合した耳介の腫脹が発現することを報告している。

化合物 A は、本アレルギー性皮膚炎モデルにおいて、耳介の腫脹を有意に抑制した。また、3 回目の抗原塗布後の投与開始において、その効果を示した。その際プレドニゾロンに認められる脾臓重量の低下は示さなかった。

2. マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応に対する効果

10 本モデルは、マウスを IgE で受動感作した後、抗原による誘発を繰り返すことにより、三相性（即時相・遅発相・後遅発相）の皮膚炎を惹起させたモデルである（Pharmacology, 60(2), 97-104, Feb. 2000）。それら反応は、肥満細胞及び T 細胞の関与、炎症局所での好酸球の浸潤が確認されていることから、アトピー性皮膚炎症状の一部を反映した反応と
15 考えられる。

試験方法

・試験化合物の調製

溶媒の調製：MC を蒸留水で溶解し、0.5% MC 水溶液とした。

試験化合物の調製：所定量の化合物 A を上記溶媒により懸濁し、1mg/
20 mL 懸濁液とした。

また、陽性対照薬として上記と同様にフマル酸ケトチフェン（Sigma）1mg/mL 及びプラニルカスト水和物（商標名オノン錠（小野薬品工業）より抽出。）3mg/mL を調製した。プラニルカスト水和物はロイコトリエン阻害剤として、喘息治療剤及びアレルギー性鼻炎治療剤として用いられ
25 ており、フマル酸ケトチフェンはケミカルメディエーター遊離抑制剤として、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、皮膚搔痒症、

アレルギー性結膜炎に用いられている。

・受動感作

anti-DNP IgE (DNP に対する抗体、ヤマサ醤油) を生理食塩液で $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ に調製し、9 週齢雌性 BALB/c 系マウス (SLC 製) に 0.2mL 尾静脈内より投与した。

・抗原の調製及び塗布

抗原の調製 : DNFB (2,4-ジニトロフルオロベンゼン) をアセトンとオリブオイルの混液 (3:1, v/v) にて、 0.15% (w/v) になるように用時調製した。

10 抗原塗布 : 上記 anti-DNP IgE の投与より 24 時間後に、両耳介の表裏に、上記抗原を $25 \mu\text{L}$ ずつ塗布した。

・試験化合物の投与

抗原塗布日より抗原塗布後 8 日目まで計 9 回、1 日に 1 回の割合で $10\text{ml}/\text{kg}$ を経口投与した。また他のマウスには抗原塗布 1 日後より抗原塗布後 8 日目まで計 8、1 日に 1 回の割合で $10\text{ml}/\text{kg}$ を経口投与した。他のマウスにも同様に、抗原塗布 2、4、6 日後より抗原塗布後 8 日目までそれぞれ計 7、5、3 回、1 日に 1 回の割合で $10\text{ml}/\text{kg}$ を経口投与した。抗原塗布日より試験化合物の投与開始までの期間は、試験化合物に代えて溶媒のみ $10\text{ml}/\text{kg}$ を 1 日に 1 回の割合で経口投与した。なお、抗原塗布日には抗原塗布の 1 時間前に、抗原塗布後 8 日目には耳介の厚さを測定する 1 時間前に投与した。

・耳介腫脹の測定

抗原塗布前、1 時間後、24 時間後及び 8 日後に、ダイヤルシクネスゲージ (山前機工) を用いて耳介の厚みを測定し、抗原塗布前の値と各 25 時間の値との差を腫脹の指標とした。それぞれの測定結果を図 4 乃至図 6 に示す。また、抗原塗布 8 日後の腫脹抑制効果に対する塗布開始時期

の影響を図 7 に示す。

・ 結果

化合物 A は、本 IgE 依存性皮膚炎モデルにおける即時相（塗布 1 時間後）、遅発相（塗布 24 時間後）、後遅発相（塗布 8 日後）に対して、いずれも有意に耳介の腫脹を抑制した。また、後遅発相における化合物 A の効果は、遅発相が惹起した後より投薬を開始した場合においても認められた。

2) 喘息モデルを用いた治療効果

10 モルモットにおける抗原誘発即時型喘息、遅発型喘息、気道過敏性に対する効果

試験方法

・ 試験化合物の調製

15 所定量の化合物 A を、0.5%MC 水溶液に懸濁し、60mg/mL とした。試験化合物はさらに希釈し、20、6、2mg/mL に用時調製した。同様に、陽性対照として、プランルカスト水和物（商標名オノン錠（小野薬品工業）より抽出。）及びプレドニゾロン（Sigma）を 6mg/mL 調製した。

・ 能動感作及び抗原誘発

20 感作：超音波ネブライザー（NE-U12、オムロン社）を用い、6 週齢雄性 Hartley 系モルモット（九動（株））に 1% OVA（ovalbumin、Sigma）含有生理食塩液を 1 日に 10 分間、連続 8 日間吸入させた。

抗原誘発：最終感作の 1 週間後、同様に 2% OVA を 5 分間吸入させた。OVA 誘発 24 時間前及び 1 時間前に metyrapone 含有生理食塩液（Aldrich、10mg/kg）を静脈内に、OVA 誘発 30 分前に pyrillamine 含有生理食塩液（Sigma、10mg/kg）を腹腔内に投与した。

・ 試験化合物の投与

- 56 -

感作開始から抗原誘発まで 15 日間、1 日 1 回 5mL/kg 経口投与した。感作の 8 日間は、感作 1 時間前に、抗原誘発の日は誘発 1 時間前に投与した。溶媒対照として、OVA 誘発及び生理食塩液誘発への投与も同様に行なった。

- 5 陽性対照としてプランルカスト水和物は誘発 1 時間前に、プレドニゾロンは誘発 16 時間前及び 2 時間前に投与した。なお、動物は経口投与 16~18 時間前から絶食状態とした。

・気道抵抗性の測定

総合呼吸機能解析システム (Pulmos-I, M.I.P.S. 社) を用い、pre 値
10 を測定した後、OVA 誘発 1 分後、2、4、5、6、7 および 8 時間後、更に 22~26 時間後に 1 回、それぞれ 100 呼吸分の気道抵抗 (specific airway resistance、以下 sRaw) を測定し、その平均値を各測定時間の sRaw とした。sRaw の増加率の計算式は以下に示す。

sRaw の増加率 (%) = ((各測定時間の sRaw - 誘発前の sRaw) / (誘
15 発前の sRaw)) × 100

OVA 誘発 1 分後の sRaw の増加率を図 8 に、誘発 4 乃至 8 時間後における sRaw の増加率 (曲線下面積: AUC4-8hr) を図 9 に示す。

・気道反応性の測定

抗原誘発 22~26 時間後、生理食塩液及びアセチルコリン (以下 ACh) の
20 0.0625、0.125、0.25、0.5、1 及び 2mg/mL 溶液を順次各 1 分間ずつ吸入させ、sRaw が baseline sRaw (生理食塩液吸入後の sRaw) の 2 倍以上になるまで続けた。ACh 濃度と sRaw の濃度-抵抗曲線から、sRaw が baseline sRaw から 100% 上昇するのに必要な ACh の濃度 PC100ACh を求めた。測定結果を図 10 に示す。

25 ・結果

本モデルにおいて、化合物 A は、抗原誘発即時型喘息反応 (抗原誘発

- 57 -

直後の sRaw)、遅発型喘息反応(抗原誘発 4 から 8 時間後の sRaw)、気道過敏性の何れをも抑制した。陽性対照のプラシルカスト水和物及びプレドニゾロンもまた、抗原誘発即時型喘息、遅発型喘息、気道過敏性の何れをも抑制した。

5

3) ロイコトリエン産生に対する作用

ロイコトリエン(以下 LTs)は好塩基球および肥満細胞等より産生し、アレルギー疾患、特にアレルギー性気管支喘息において増悪に関与していることが知られている。

10 1. ヒト好塩基球からのロイコトリエン産生に対する作用

・試験化合物の調製

所定量の化合物 A を DMSO (Dimethyl Sulfoxide) で 0.01mM とした後、タイロード液 (Sigma) にて希釈し、100 μ M から 0.1 μ M まで調製した (1% DMSO 溶液)。細胞に作用するときは更に希釈され、10 μ M から 0.01 μ M (0.

15 1% DMSO 溶液) となった。

・好塩基球の高純度化

ヒト血液より 3.8% クエン酸ナトリウム液を入れたシリンジを用いて 100mL の血液を得た。

10 \times HBSS (-) (10 倍 Hank's Balanced Salt Solution, GIBCO)、perco
20 11 (Amersham)、ミリ Q 水にて調製した 1.070g/mL、1.079g/mL、1.088g/mL Percoll-HBSS (-) を重層し、上記血液を重層した。300 \times g で 25 分間遠心し、1.070g/mL Percoll-HBSS (-) 層と 1.079g/mL Percoll-HBSS (-) 層の間に存在した細胞画分を回収した。回収した細胞懸濁液に対して 3 倍量の HBSS (-) を添加し、300 \times g で 4 $^{\circ}$ C にて 7 分間遠心した。遠心後、
25 上清を除去し、細胞を HBSS (-) で 1 回洗浄した。以上より得られた細胞群を好塩基球と見なした。

- 58 -

・ プレインキュベーション

上記好塩基球をタイロッド液で 2.5×10^6 cells/mL に調製し、 $10 \mu\text{g/mL}$ recombinant human IL-3 (Genzyme/Techne) にて最終濃度 100ng/mL となるように添加した。直ちに丸底 96 穴プレートに $80 \mu\text{L/well}$ (2.0×10^5 cells/well) 播種し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 30 分間インキュベートした。

・ 試験化合物及の添加

プレインキュベーションの後、上記試験化合物 $10 \mu\text{L/well}$ を添加し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 10 分間インキュベートした。溶媒対照群には $1\% \text{DMSO}$ を含むタイロッド液を $10 \mu\text{L/well}$ 加えた。

10 ・ 抗ヒト IgE 抗体の添加

タイロッド液で 1、3、10、30、 $100 \mu\text{g/mL}$ に希釈した抗ヒト IgE 抗体を $10 \mu\text{L/well}$ 添加し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 30 分間インキュベートした（最終濃度はそれぞれ 0.1、0.3、1、3、 $10 \mu\text{g/mL}$ ）。

・ LTs の定量

15 刺激から 30 分後、 3000rpm 、5min、 4°C で遠心し、上清を $80 \mu\text{L/well}$ 回収した。上清の LTs 量を LTs EIA Kit (Amersham pharmacia) のメーカープロトコールに従って測定した。サンプルはタイロッド液で 3 倍および 24 倍希釈し測定した。測定結果を図 11 に示す。

・ 結果

20 本試験において、化合物 A は、ヒト好塩基球からのロイコトリエン ($\text{C}_4/\text{D}_4/\text{E}_4$) 産生に対して抑制作用を示した。

2. ラット肥満細胞株からのロイコトリエン産生に対する作用

・ 試験化合物の調製

25 所定量の化合物 A を DMSO にて希釈し、3、1、0.3、0.1mM に調節した ($100\% \text{DMSO}$ 溶液)。さらに、E-MEM (EAGLE-MEM、日研生物研究所) 培地

にて希釈し、それぞれ 100 から $1\mu\text{M}$ に調節した (1% DMSO 溶液)。細胞に作用するときは更に希釈され、 $10\mu\text{M}$ から $0.1\mu\text{M}$ (0.1% DMSO 溶液) となった。

・ PIPES Buffer の調製

- 5 1mM PIPES (同仁化学研究所)、14mM NaCl、0.5mM KCl、0.06mM MgCl_2 、0.1mM CaCl_2 、0.55mM Glucose、0.1% BSA (Bovine Serum Albumin、Sigma) を精製水で調製し、NaOH で pH 7.4 とした。

・ anti-DNP IgE の調製

- 10 1mg/mL anti-DNP IgE (モノクローナルマウス抗 DNP-IgE、Yamasa) を上記 PIPES Buffer で 1000 倍希釈することにより $1\mu\text{g/mL}$ 溶液に調製した。

・ DNP-BSA の調製

10mg/mL DNP-BSA を上記 PIPES Buffer で $10\mu\text{g/mL}$ の濃度に希釈した。

・ ラット肥満細胞株の培養方法

- 15 培地：非働化済 10% FCS (Fetal Calf Serum、Morgate Biotech)、100 units/mL Penicillin、 $100\mu\text{g/mL}$ Streptomycin (Penicillin/Streptomycin として、GIBCO) を含む E-MEM 培地。

・ 細胞の調製

- 20 ラット肥満細胞株 RBL-2H3 (ヒューマンサイエンス 1×10^6 cells/mL/tube) を上記培地で遠心洗浄後、同培地で再懸濁し、 75cm^2 フラスコ (Falcon 353136) で 3 日間培養した。継代後、さらに 225cm^2 フラスコ (CORNING 431082) で 2 日間培養した。セミコンフルエント (confluency 60-70%) な状態を確認し、HBSS でリンス後、Trypsin-EDTA ではがした。細胞を回収後、上記培地で遠心洗浄し、同培地で再懸濁した。 2×10^5 cells/mL に調製し、
25 $250\mu\text{L/well}$ で 96well flat bottom culture plate (Falcon 3072) に播種し、5% CO_2 、 37°C で 20 時間培養した。

- 60 -

・抗原感作

plate の培地を除き HBSS で洗浄後、上記培地に溶解した 150ng/mL の anti-DNP IgE を 100 μ L/well 添加し、37°C で 30 分間インキュベートし、細胞を感作した。

5 ・試験化合物の添加

plate の培地を除き HBSS で洗浄後、上記培地を 80 μ L/well 添加し、さらに、上記培地で 1、3、10、30、100 μ M に希釈した化合物 A を 10 μ L/well 添加し、37°C で 10 分間インキュベートした（最終濃度はそれぞれ 0.1、0.3、1、3、10 μ M、最終 DMSO 濃度 0.1%）。

10 ・抗原刺激

上記培地で 150、500、1500、5000ng/mL に希釈した DNP-BSA を 10 μ L/well 添加し（最終濃度はそれぞれ 15、50、150、500ng/mL）、37°C で 30 分間インキュベートした。

・LTs の定量

15 抗原刺激から 30 分後、上清を 20 μ L/well 回収し、LTs 量を LTs EIA Kit (Amersham Pharmacia) のメーカープロトコールに従って測定した。測定結果を図 1 2 に示す。

・結果

20 本試験において、化合物 A は、ラット肥満細胞株からのロイコトリエン (C4/D4/E4) 産生に対して抑制作用を示した。

4) カンナビノイドレセプターに対する Binding Assay

化合物 A は、末梢細胞型カンナビノイドレセプター選択的な調節物質 (CB1 に対する IC₅₀ が 3436nM、CB2 に対する IC₅₀ が 0.087nM) であることが公知である（特開 2000-256323 号記載の薬理試験結果、表 33、実施例番号 3-5）。

3. マウス IgE 依存性アレルギー性皮膚炎反応に対する CB2 インバースアゴニストおよび CB2 アゴニストの作用

マウスを IgE で受動感作した後抗原により誘発される三相性皮膚炎モデルを用いて、CB2 インバースアゴニストおよび CB2 アゴニストの作用を検討した。

試験方法

- ・動物：8～10 週齢雌性 BALB/c 系マウス (SLC) を用いた。
 - ・試験化合物の調製
- 10 溶媒の調製：MC を蒸留水で溶解し、0.5% MC 水溶液とした。

試験化合物の調製：所定量の化合物 A を上記溶媒により懸濁し、0.01, 0.1 および 1 mg/mL 懸濁液を調整した。

- また、陽性対照薬としてプレドニゾロン (Sigma) の 0.5mg/mL を、比較対照薬として CB2 特異的なアゴニストである HU-308 の 1, 5 mg/mL および CB2 特異的なインバースアゴニストである SR144528 の 0.01, 0.1 および 1 mg/mL を上記と同様 MC 懸濁液として調製した。
- 15

・受動感作

Anti-DNP IgE (DNP に対する抗体、ヤマサ醤油) を生理食塩液で 15 μ g/mL に調製し、マウスにその 0.2mL を尾静脈内より投与した。

- 20
- ・抗原の調製及び塗布

抗原の調製：DNFB (2,4-ジニトロフルオロベンゼン) をアセトンとオリーブオイルの混液 (3:1, v/v) にて、0.15% (w/v) になるように用時調製した。

- 抗原塗布：上記 anti-DNP IgE の投与より 24 時間後に、両耳介の表裏に、上記抗原を 25 μ L ずつ塗布した。
- 25

・試験化合物の投与

- 6 2 -

抗原塗布日より抗原塗布後 8 日目まで計 9 回、1 日に 1 回 10 mL/kg で経口投与した。なお、抗原塗布日には抗原塗布の 1 時間前に、抗原塗布後 8 日目には耳介の厚さを測定する 1 時間前に投与した。

・耳介腫脹の測定

- 5 抗原塗布前及び 8 日後に、ダイヤルシックネスゲージ（山前機工）を用いて耳介の厚みを測定し、抗原塗布前の値と各時間の値との差を腫脹の指標とした。測定結果を図 1 3 に示す。

・臓器重量の測定

- 10 耳介腫脹を測定した後脾臓と胸腺を取り出し、それらの湿重量を測定した。それぞれの測定結果を図 1 4 および図 1 5 に示す。

・結果

- 15 化合物 A は、後遅発相（塗布 8 日後）において、0.1, 1, 10 mg/kg のいずれの用量とも有意に耳介の腫脹を抑制した。また、CB2 インバーシアゴニストである SR144528 も 0.1 mg/kg から有意な効果を示した。それ
20 に対して、CB2 アゴニストである HU-308 は 10 および 50 mg/kg のいずれにおいて薬効は認められなかった。脾臓および胸腺の重量を測定した結果は、プレドニゾロンが両臓器重量を有意に抑制したのに対し、化合物 A および SR144528 では明らかな変化は認められなかった。HU-308 を投与した動物では脾臓重量の有意な減少が認められた。

20

4. CB2 アゴニストによって誘発される耳介腫脹と化合物 A の作用

- CB2 インバーシアゴニストが IgE 依存性アレルギー性皮膚炎モデルにおいて有効性を示したことから、内因性リガンド候補の 2-アラキドノイルグリセロールの安定体である 2-アラキドノイルグリセロールエーテ
25 ル (2-AG-E) および特異的 CB2 アゴニストである HU-308 が直接耳介腫脹を誘発するかどうかを検討し、アラキドン酸 (AA) によって誘発される

耳介腫脹と比較した。また、CB2 アゴニストの耳介への影響に対する化合物 A の作用についても検討した。

試験方法

・動物：8～10 週齢雌性 BALB/c 系マウス (SLC) を用いた。

5 ・試験物質の調製及び塗布

合成した 2-AG-E および HU-308 は、それぞれ 1, 10 % (w/v) および 10 % (w/v) に、AA (Sigma) は 1.25 % (w/v) になるようにアセトンにて用時調製し、左耳介の表裏に各々 10 μ L ずつ塗布した。

・溶媒および化合物 A の調製

10 溶媒の調製：MC を蒸留水で溶解し、0.5% MC 水溶液とした。

化合物 A の調製：所定量の化合物 A を上記溶媒により懸濁し、0.001, 0.01, 0.1 および 1 mg/mL 懸濁液を調整した。

・化合物 A の投与

15 溶媒または化合物 A を 10 mL/kg で経口投与し、その 1 時間後に 10 % (w/v) の 2-AG-E を左耳介の表裏に各々 10 μ L ずつ塗布した。

・耳介腫脹の測定

20 試験物質の塗布前、塗布後 1、2、3、6、9、24 時間後及び 2、3、8 日後に、ダイヤルシクネスゲージ (山前機工) を用いて耳介の厚みを測定し、塗布前の値と各時間の値との差を腫脹の指標とした。化合物 A の評価には、2-AG-E 塗布後 8 日目までの耳介腫脹の経時変化から得られる曲線下面積を算出した値を用いた。それぞれの測定結果を図 16 および図 17 に示す。

・結果

25 2-AG-E を塗布することにより、2-AG-E 濃度に依存した 1 時間から 2 時間をピークとする耳介の腫脹が認められ、10 %濃度では塗布後 8 日まで持続した。HU-308 も同様の持続的な耳介の腫脹を誘発した。一方、

- 6 4 -

AA は塗布 1 時間後をピークに 10% 2-AG-E と同程度の腫脹を示したが、2 日後にはもとのレベルまで回復した。

10% 2-AG-E 塗布による耳介の腫脹に対し、化合物 A は投与量に依存して腫脹を抑制し、1 および 10 mg/kg で有意な効果を示した。

5

5. NC 系マウスの自発的搔痒反応に対する効果

痒みは、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触性皮膚炎などの皮膚科領域における疾患の主要な症状の一つである。しかしながら、その発生機序については未だ不明な点が多く、痒みを劇的に抑制しかつ副作用の少ない薬物は開発されていない。

現在、アトピー性皮膚炎の動物モデルとして NC 系マウスが用いられている。空気中の微生物の制御を行っている環境下（SPF 環境下）で飼育しても、皮膚炎や搔き動作は観察されない。しかし、通常的环境下（conventional 環境下）で飼育すると 8 週目頃から皮膚炎の発症と共に搔き動作が観察されるようになり、その症状は慢性化することが知られる（J. Dermatol. Sci., 25, 20-28, 2001）。

試験方法

・試験化合物の調製

溶媒の調製：MC を水道水で溶解し、0.5% (w/v) MC 水溶液とした。

試験化合物の調製：所定量の化合物 A を上記溶媒により懸濁し、1 mg/mL、0.1mg/mL 懸濁液に調製した。また、陽性対照薬として吉草酸ベタメサゾン（Sigma）及びタクロリムス水和物（プログラフ（藤沢薬品）より抽出。）を同様に 1mg/mL に調製した。吉草酸ベタメサゾンはアトピー性皮膚炎の治療に有効とされる副腎皮質ステロイド剤のひとつであり、タクロリムス水和物は上記の様に免疫抑制剤として知られるアトピー性皮膚炎治療剤である。

- 6 5 -

・動物飼育及び選択方法

4 週齢雄性 NC/Jic 系マウス（日本クレア）を rodent time (Myobia musculi) に感染した重度の皮膚病変を発症したマウス (A) と同じ飼育ケージで 12 日間飼育し、その後、飼育ケージからマウス (A)

5 を除き 16 週齢で使用した。

飼育条件：温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間 8:00-20:00、飼料 固型飼料 CA-1 (日本クレア) を自由摂餌、飲料水 水道水を自由摂水。

実験開始 10 日前から 2 日間もしくは 3 日間に渡り、マウスの後肢による掻き動作の回数 (20 分間、1 日 1 回) を目視により数え、測定した複数マウスの中から、掻き動作数回数が 1 日当たりの平均で 50 回以上のマウスを選択し使用した。

・試験化合物の投与

上記マウスに 3 週間に渡り 1 日 1 回、10mL/kg にて経口投与した。

・試験方法

15 無人環境下で上記マウスの行動をビデオカメラに撮影し、1 時間中の後肢による掻き動作を数えた。マウスは通常約 1 秒間に数回の掻き動作を示すが、この一連の動作を一回の掻き動作として、掻き部位の区別なく全て数えた。測定は投与開始日、1、3、6、10、13、17、20 日後に行なった。陽性対照とあわせ結果を図 18 に記載する。

20 ・結果

本掻痒反応モデルにおいて、溶媒のみを投与した対照と比較し、化合物 A は掻き動作の回数を抑制した。また、陽性対照のタクロリムス水和物及び吉草酸ベタメタゾンも掻き動作の回数を抑制した。

25 以上の結果より、カンナビノイドレセプター調節物質、特に化合物 A 及び SR144528 等の末梢細胞型カンナビノイドレセプター (CB2) 選択的

- 66 -

インバースアゴニストは、アレルギー疾患の治療剤として有効であることが認められた。

特に、即時型・遅発型・遅延型アレルギー反応が複合しておこる喘息及びアトピー性皮膚炎の治療に有効であった。また、遅発相及び後遅発相においてアレルギー性皮膚炎を抑制する効果は、慢性化した皮膚炎に有効であることが期待される。よってカンナビノイドレセプター調節物質、特に化合物 A 及び SR144528 等の CB2 選択的インバースアゴニストは、現在、ステロイド剤及び免疫抑制剤タクロリムス水和物でしか著しい効果の認められない難治性のアレルギー性皮膚炎、特にアトピー性皮膚炎に有効である。

また、アレルギー性喘息においては抗原誘発即時型喘息、遅発型喘息、気道過敏性の何れの症状をも軽減する抗喘息剤として有効であり、難治性の喘息にも効果を有することが期待される。

また、カンナビノイドレセプター調節物質、特に化合物 A 等の CB2 選択的インバースアゴニストは、マウス搔痒反応試験において、アレルギー反応に起因すると考えられる搔き動作を減少させることが認められた。

更に、全身性免疫抑制を示さない安全な薬剤となり得、経口剤としての利用可能性も示された。

化合物 A 及び SR144528 は、カンナビノイドレセプター、特に CB2 レセプターに選択的に強く作用することが知られる。CB2 選択的アゴニスト HU-308、及び、カンナビノイド内因性リガンド 2-AG の誘導体である 2-AG-E では、抗アレルギー作用が見られなかったこと、2-AG-E によりアレルギー反応が誘発され、化合物 A はそのアレルギー反応さえも抑制するという試験結果は、CB2 選択的インバースアゴニストが抗アレルギー剤として有用であることを裏付けるものである。

よって、化合物 A 及び SR144528 等のアレルギー疾患治療効果は、カン

- 67 -

ナビノイドレセプターへの作用によるものと考えられ、特に、既存のアレルギー疾患治療剤とは異なる作用機序を有する薬剤として、例えば、既存の薬剤に耐性を示す症状にも有効であると考えられる。また、化合物 A のロイコトリエン阻害作用が、それらの治療効果を増強している可能性も認められた。

化学構造的な特徴を異にする化合物 A と SR144528 は、その薬理作用においては CB2 選択的インバースアゴニストという共通点を持ち、これらの事実は CB2 選択的インバースアゴニストがアレルギー疾患治療剤として有効であることを指示するものである。

10

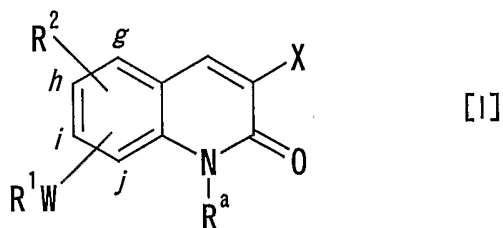
産業上の利用の可能性

カンナビノイドレセプター調節物質は、喘息及びアトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患治療剤として有効である。特に、末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する調節物質、更にインバースアゴニストとして作用する調節物質は、既存のアレルギー疾患治療剤では効果の低い、慢性・難治性のアレルギー疾患に有効であり、かつ安全な薬剤となり得る。

20

請求の範囲

1. カンナビノイドレセプター調節物質を有効成分として含有してなるアレルギー疾患治療剤。
- 5 2. カンナビノイドレセプター調節物質が末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的な調節物質である請求項1記載のアレルギー疾患治療剤。
3. カンナビノイドレセプター調節物質が下記一般式 [I] 又はその医薬上許容される塩で示される2-オキソキノリン化合物である請求項
- 10 1又は2記載のアレルギー疾患治療剤。



- [式中、Wは-O-、-S(O)_t-、-CR³R⁴-、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-CONR⁵-、-COO-又は-OCO-（式中、R³及びR⁴は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R⁵は水
- 15 素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、
- R¹は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリー
- ールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアル
- キル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における水素原子を
- 20 除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、
- カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシル
- チオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキル
- スルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基
- はアルキルで置換されていてもよく、

- 69 -

R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び u' はそれぞれ独立して 0 又は 1 乃至 2 の整数を示す。) を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、

R^a は水素原子又はアルキルを示し、

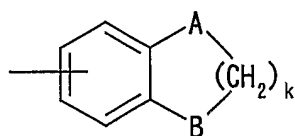
X は $-COOR^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^{e'}$

{ 式中、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 R^e 及び $R^{e'}$ はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又は R^e と $R^{e'}$ が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよく、

Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアル

- 70 -

ケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル（当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。）又は $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリアルを形成してもよい。）で置換されていてもよく、 R はアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は



10 （式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 k は1乃至3の整数を示す。）を示し、当該アリアル及びヘテロアリアルはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、

15 シ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は $=O$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、

20 r 、 s 、 v 及び w はそれぞれ独立して0又は1を示し、 Y 及び Z はそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 p 及び q はそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。]を示す。]

4. カンナビノイドレセプター調節物質が、 N -（ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル）-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペ

- 7 1 -

ンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩である請求項3記載のアレルギー疾患治療剤。

- 5 5. カンナビノイドレセプター調節物質が、SR144528、HU-308、L-759633、L-759656、L-768242、
5 PRS-211096、PRS-211335、PRS-211359、AM603、AM1703、AM1710及びAM1221からなる群より選ばれる請求項1又は2記載のアレルギー疾患治療剤。
6. カンナビノイドレセプター調節物質が、SR144528である請求項5記載のアレルギー疾患治療剤。
- 10 7. カンナビノイドレセプター調節物質が、インバースアゴニストである請求項1乃至6記載のアレルギー疾患治療剤。
8. アレルギー疾患がアレルギー性皮膚炎である請求項1乃至7記載の治療剤。
9. アレルギー疾患がアトピー性皮膚炎である請求項1乃至8記載の
15 治療剤。
10. アレルギー疾患がアレルギー性喘息である請求項1乃至7記載の治療剤。
11. アレルギー疾患が即時型喘息反応又は/及び遅発型喘息反応又は/及び気道過敏症である請求項1乃至7又は請求項10記載の治療剤。
- 20 12. アレルギー疾患がアレルギー性鼻炎又は及びアレルギー性結膜炎である請求項1乃至7記載の治療剤。
13. カンナビノイドレセプター調節物質がロイコトリエン阻害作用を併せ持つ請求項1乃至12記載のアレルギー疾患治療剤。
14. カンナビノイドレセプター調節物質による、カンナビノイドア
25 ゴニストに起因するアレルギー疾患の治療のための医薬。
15. N-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-7

- 72 -

ーメトキシー2ーオキソー8ーペンチルオキシー1, 2ージヒドロキノ
リンー3ーカルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分とし
て含有してなるアレルギー疾患治療剤。

16. Nー(ベンゾ[1, 3]ジオキサールー5ーイルメチル)ー7
5 ーメトキシー2ーオキソー8ーペンチルオキシー1, 2ージヒドロキノ
リンー3ーカルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分とし
て含有してなるアトピー性皮膚炎治療剤。

17. Nー(ベンゾ[1, 3]ジオキサールー5ーイルメチル)ー7
ーメトキシー2ーオキソー8ーペンチルオキシー1, 2ージヒドロキノ
10 リンー3ーカルボキサミド又はその医薬上許容される塩を有効成分とし
て含有してなる喘息治療剤。

図1

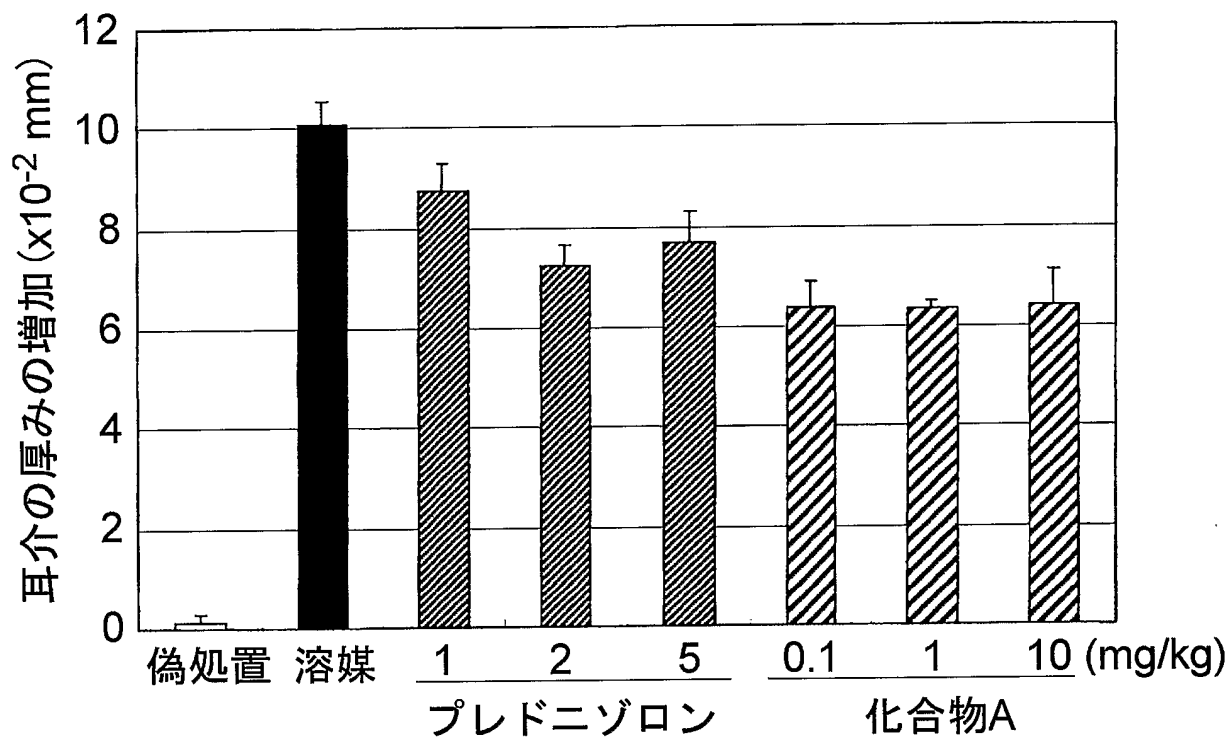


図 2

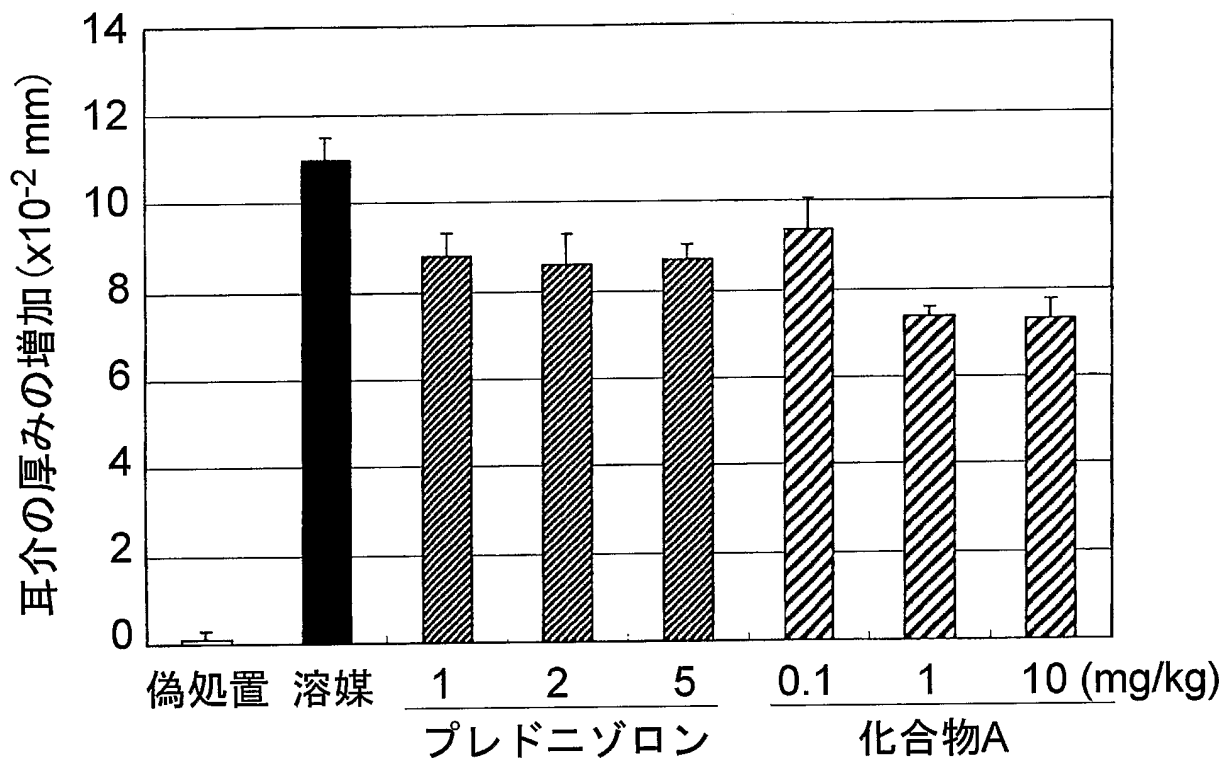


図 3

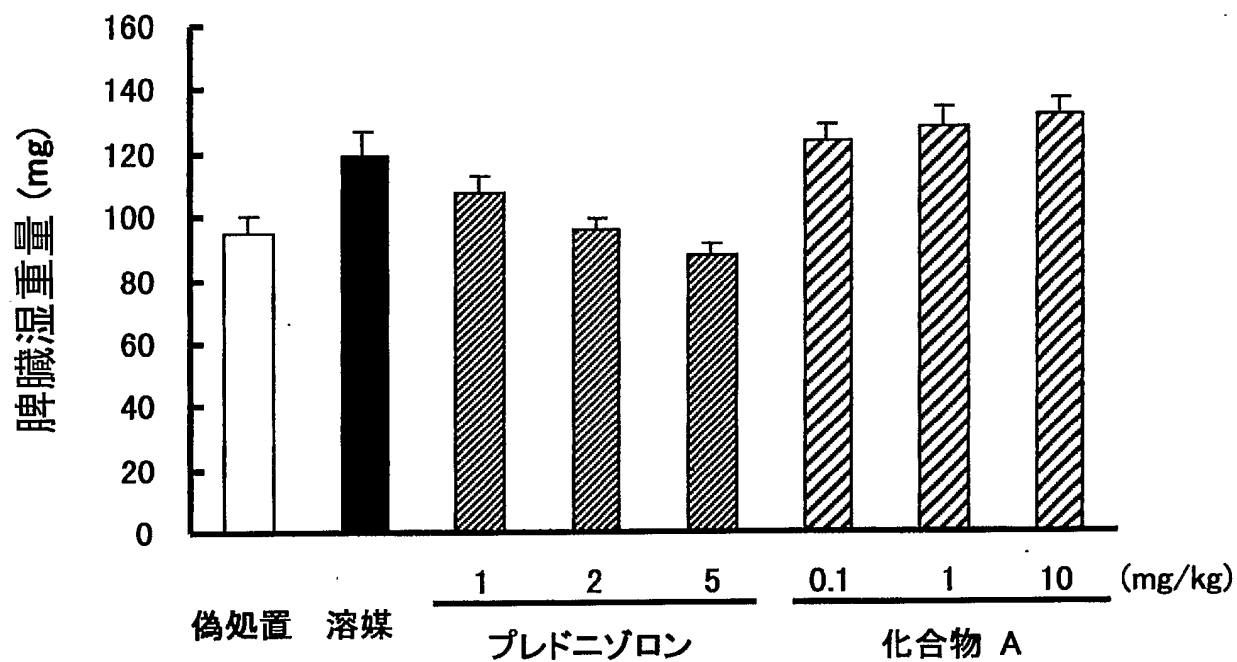


図 4

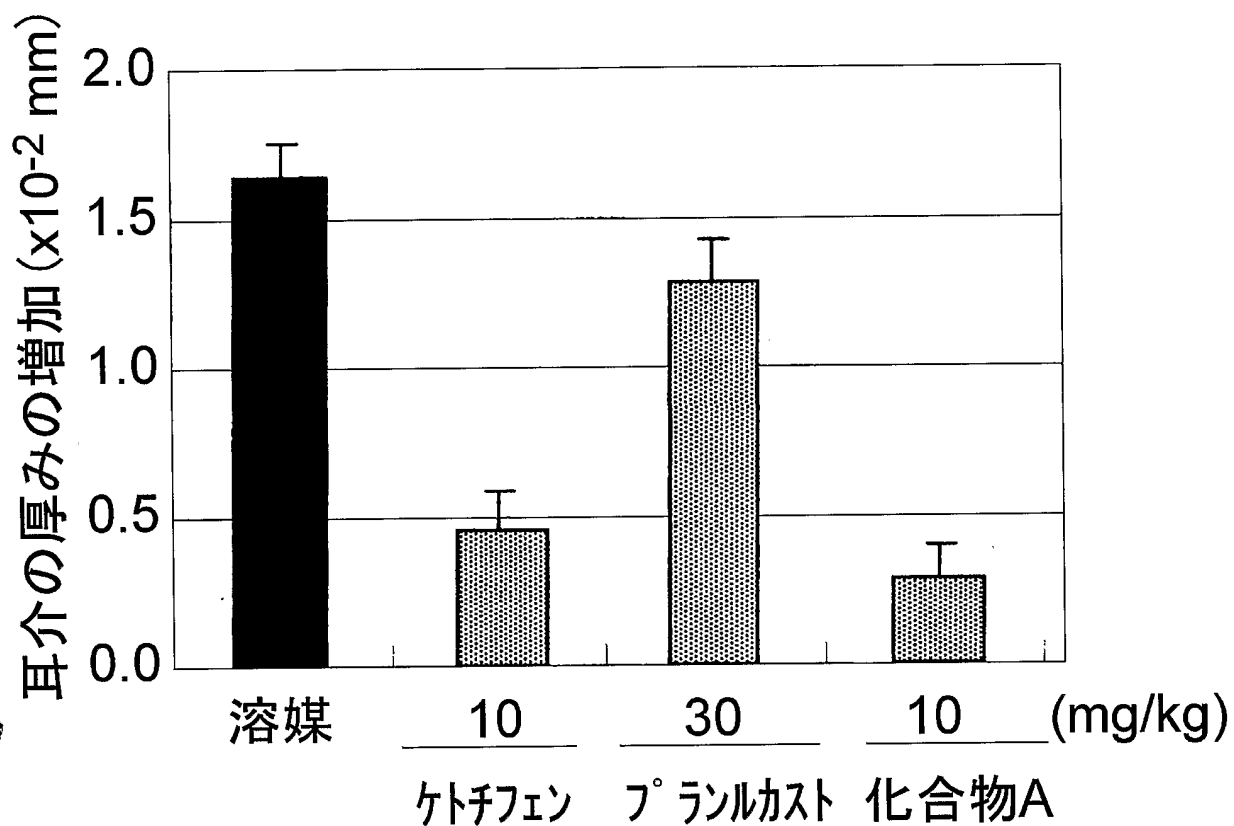


図 5

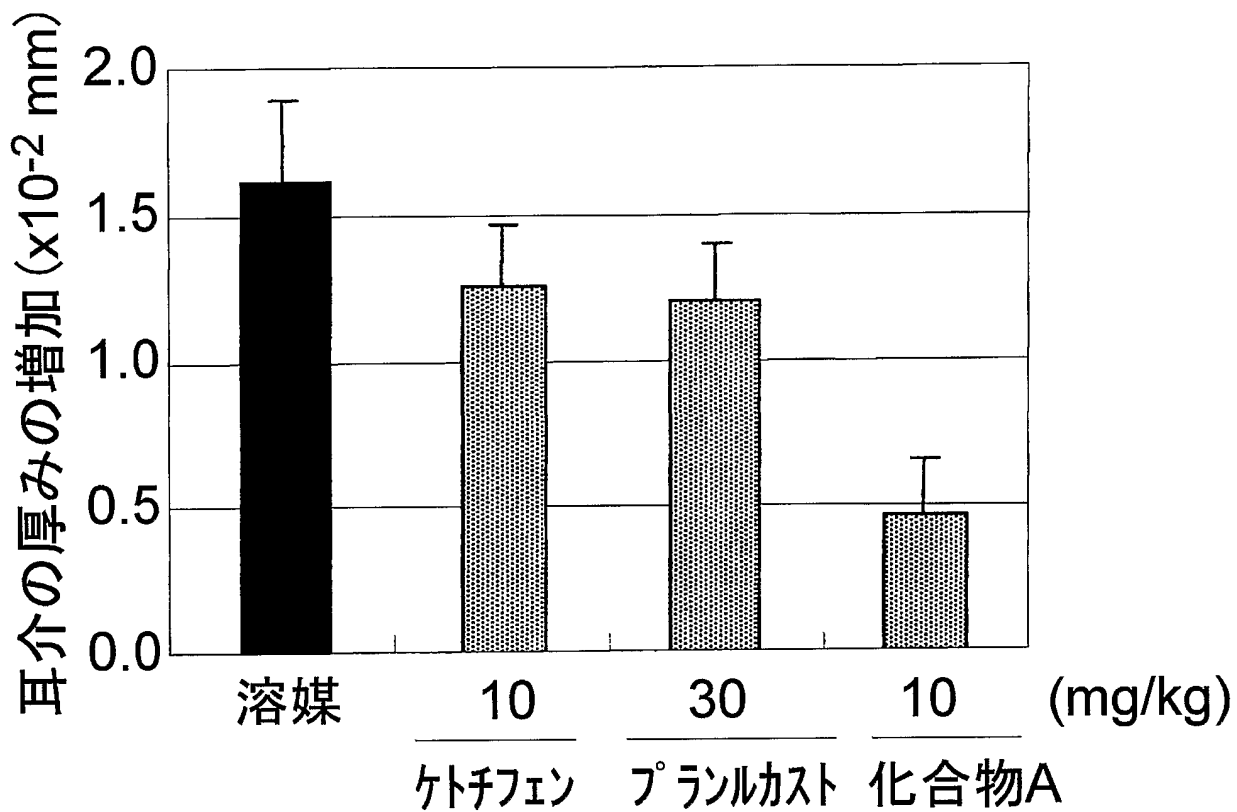


図 6

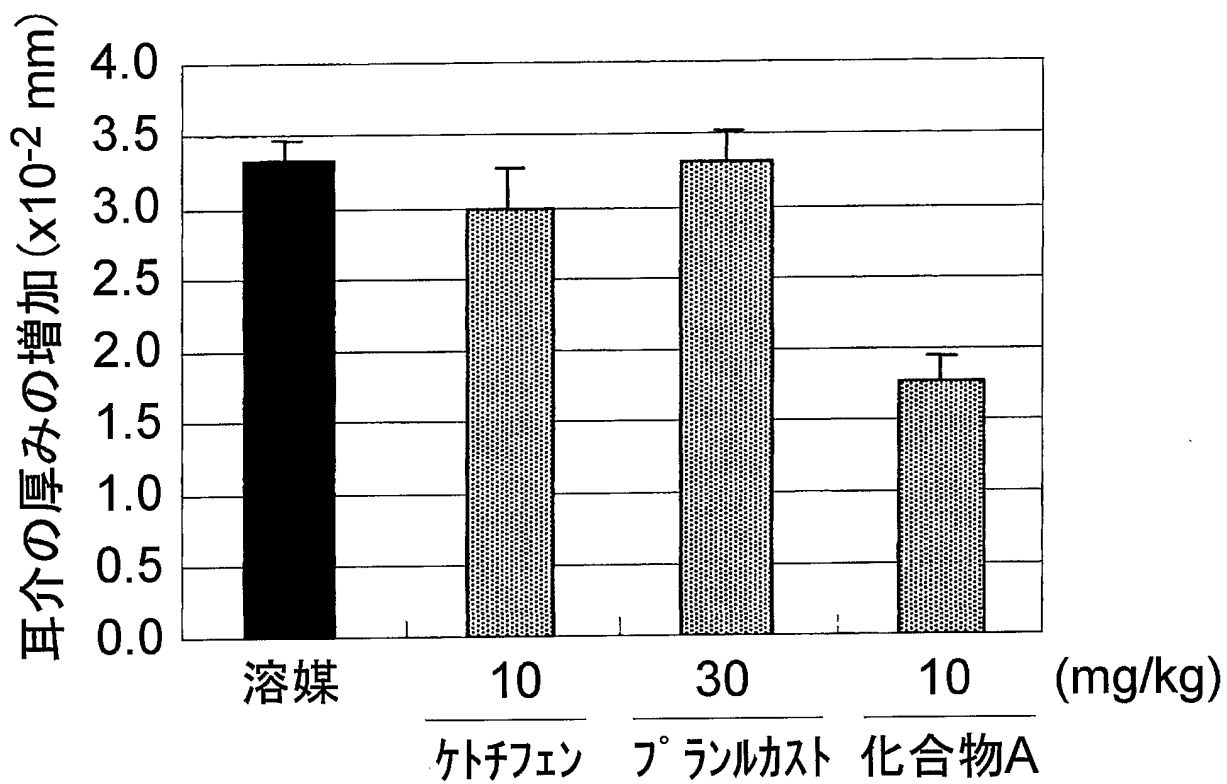


図7

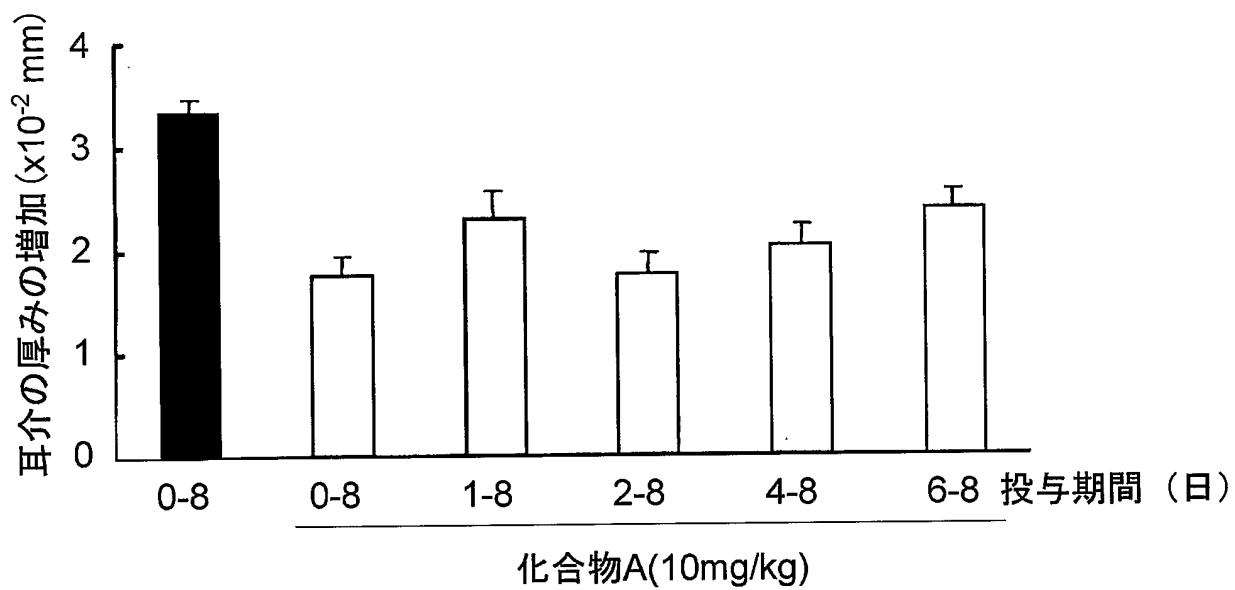


図 8

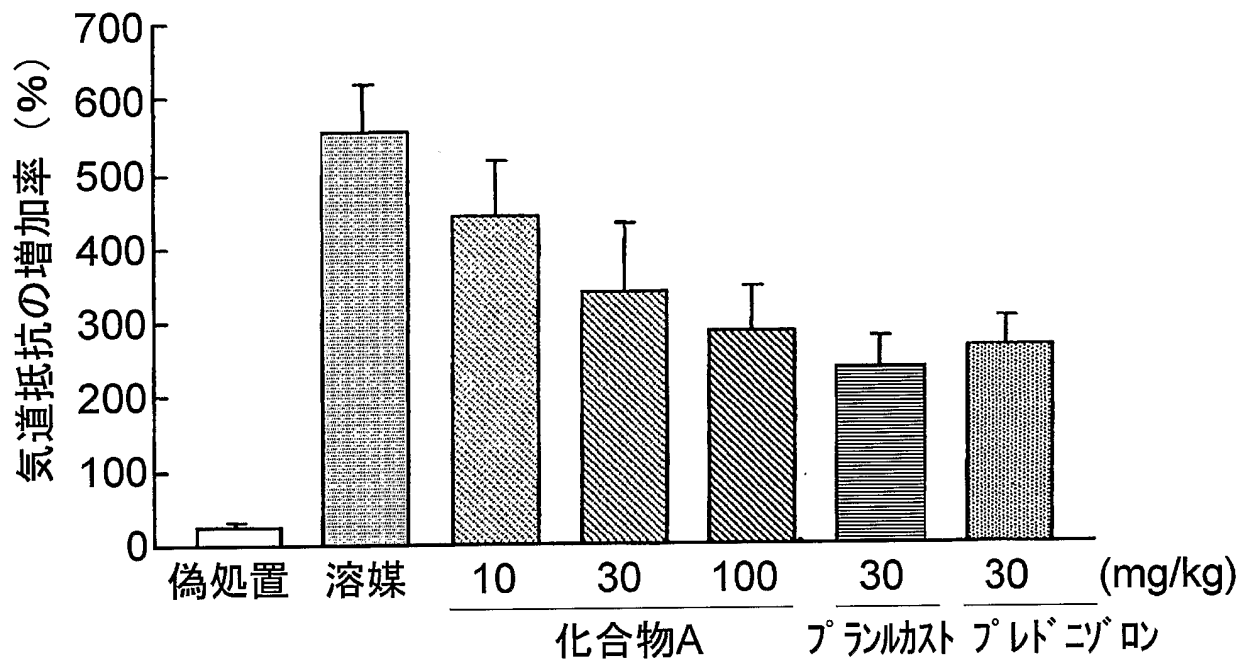


図 9

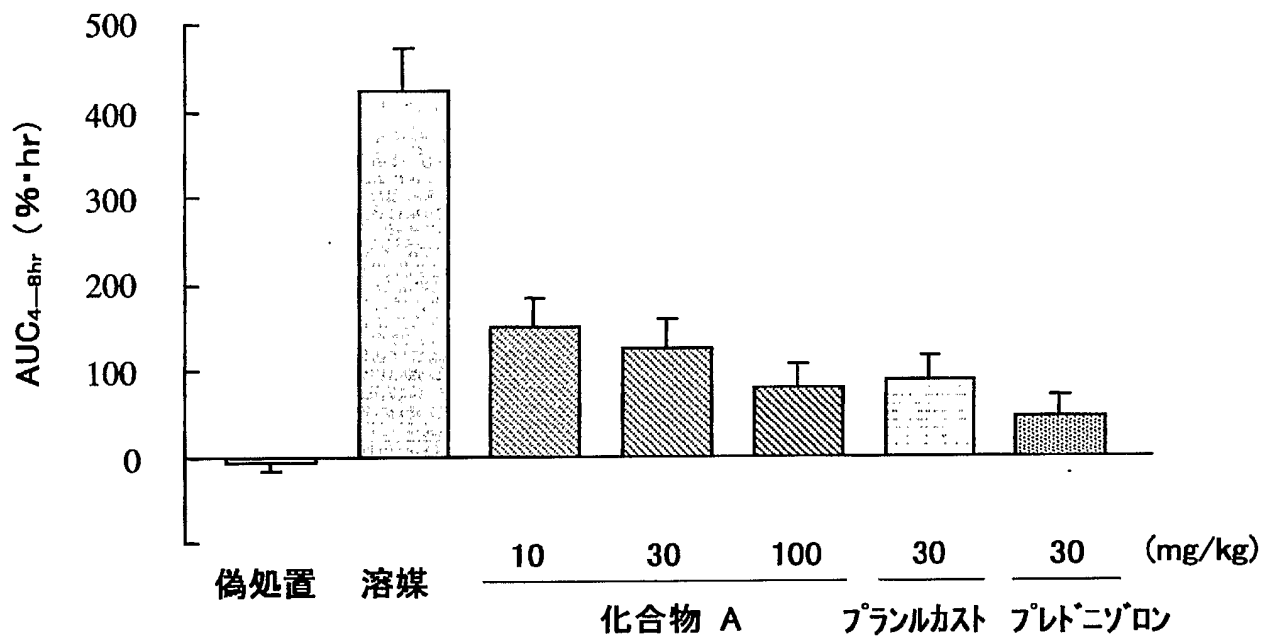


図 10

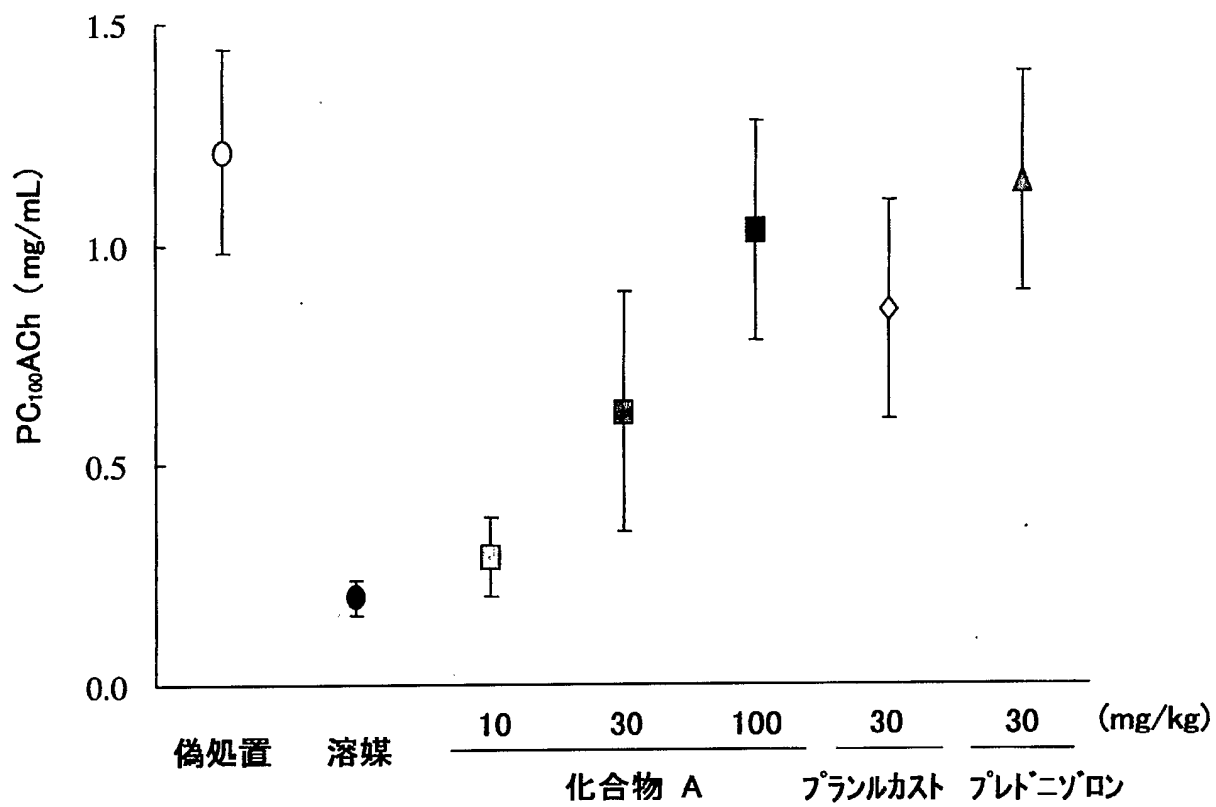


図 11

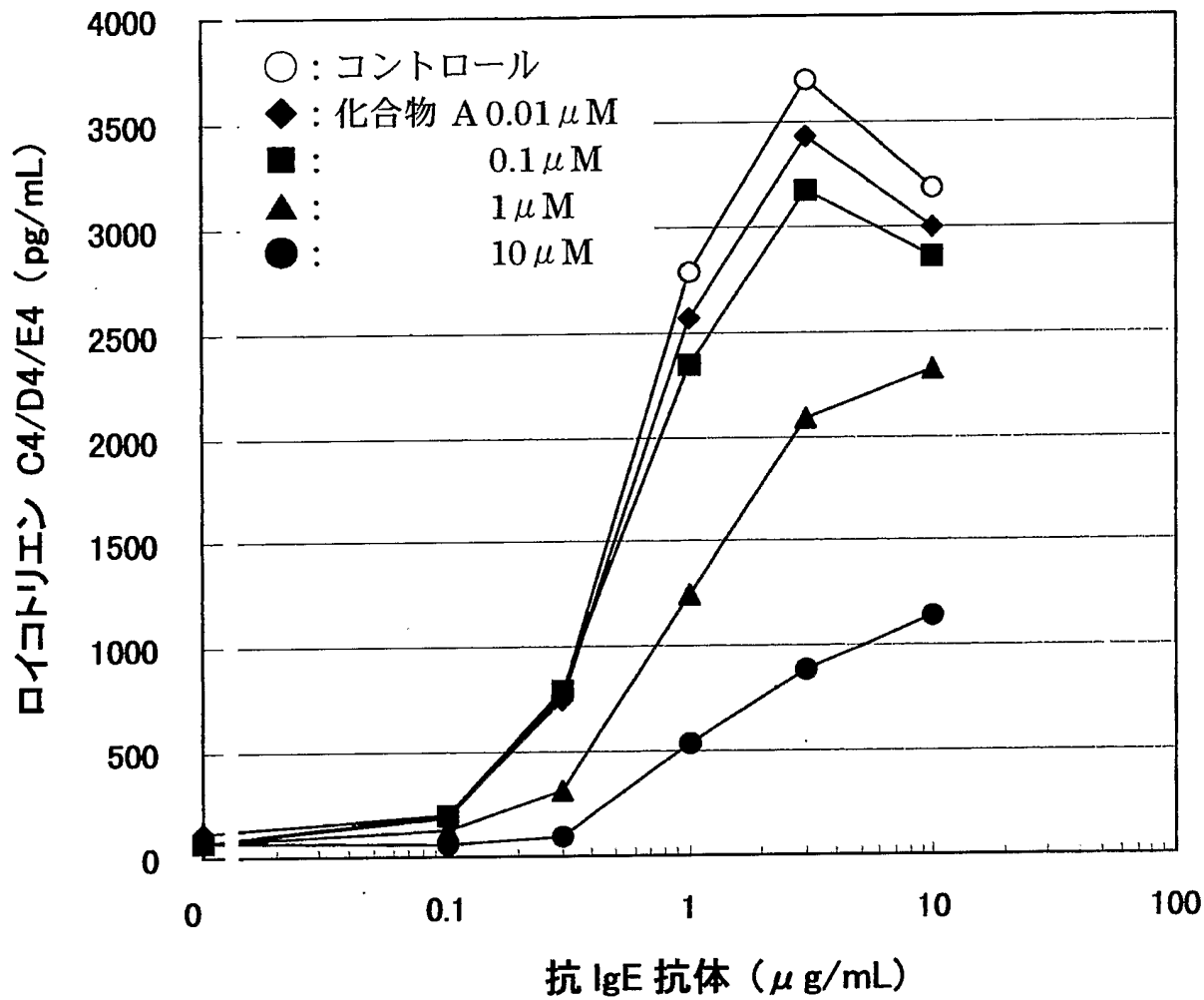


図 12

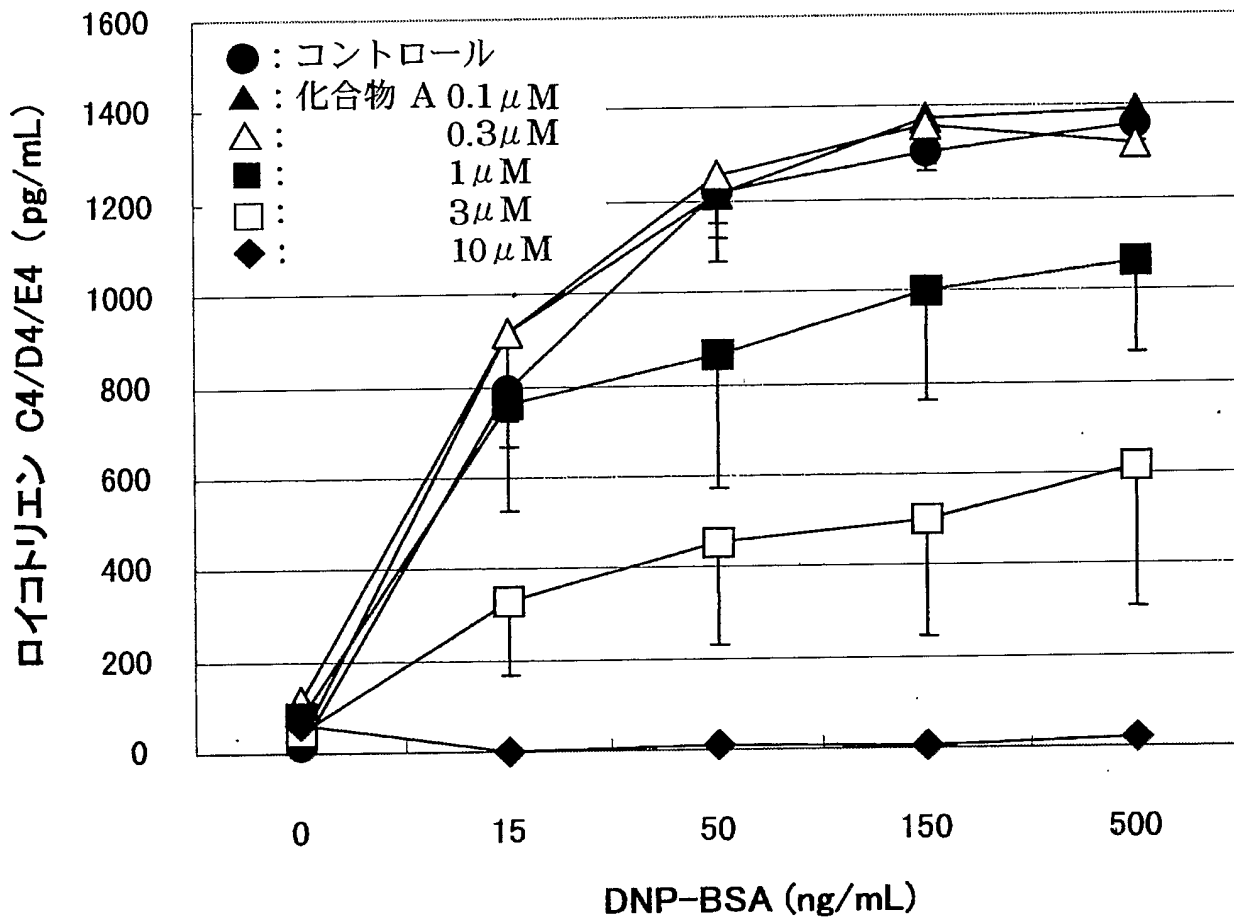


図 13

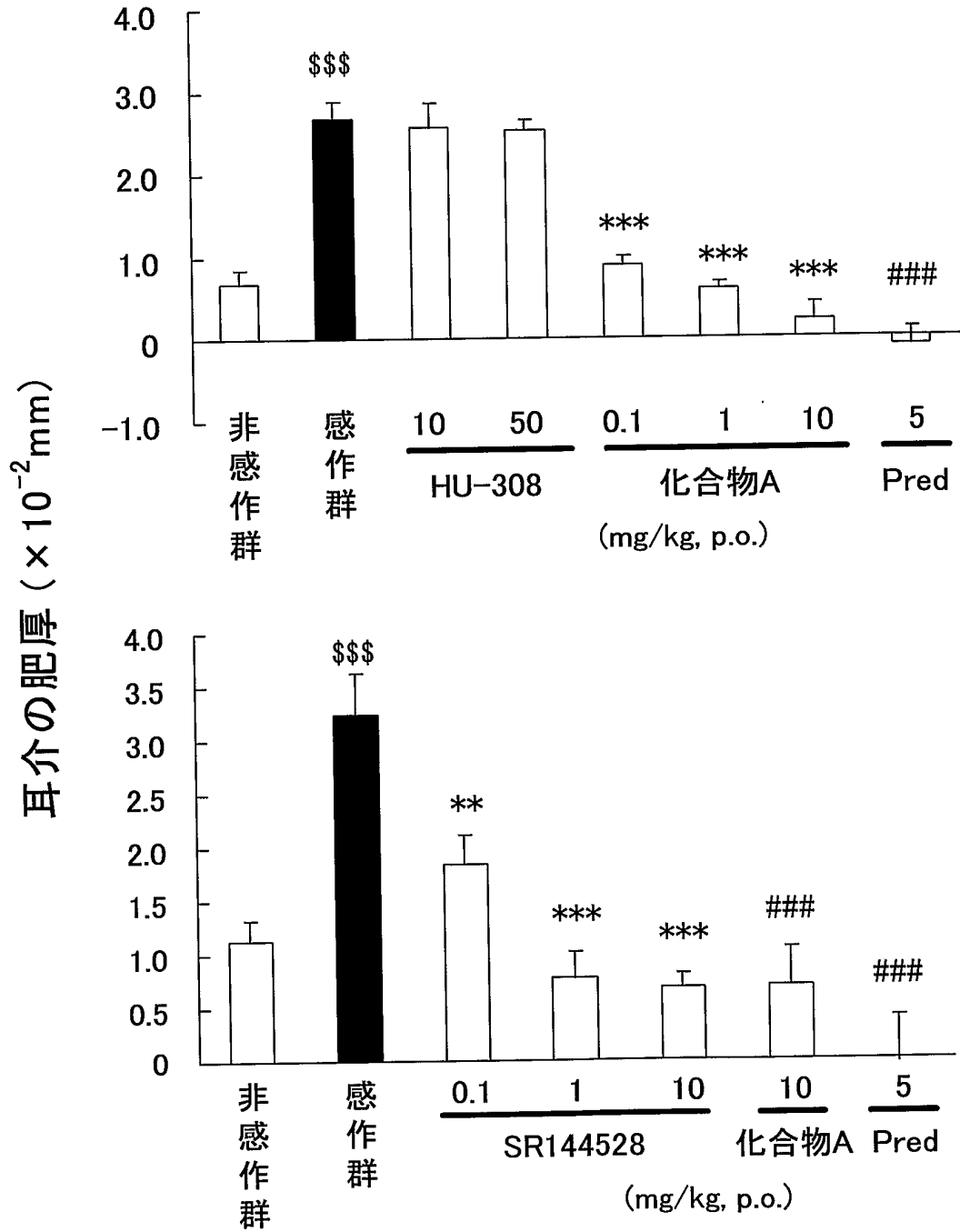


図 14

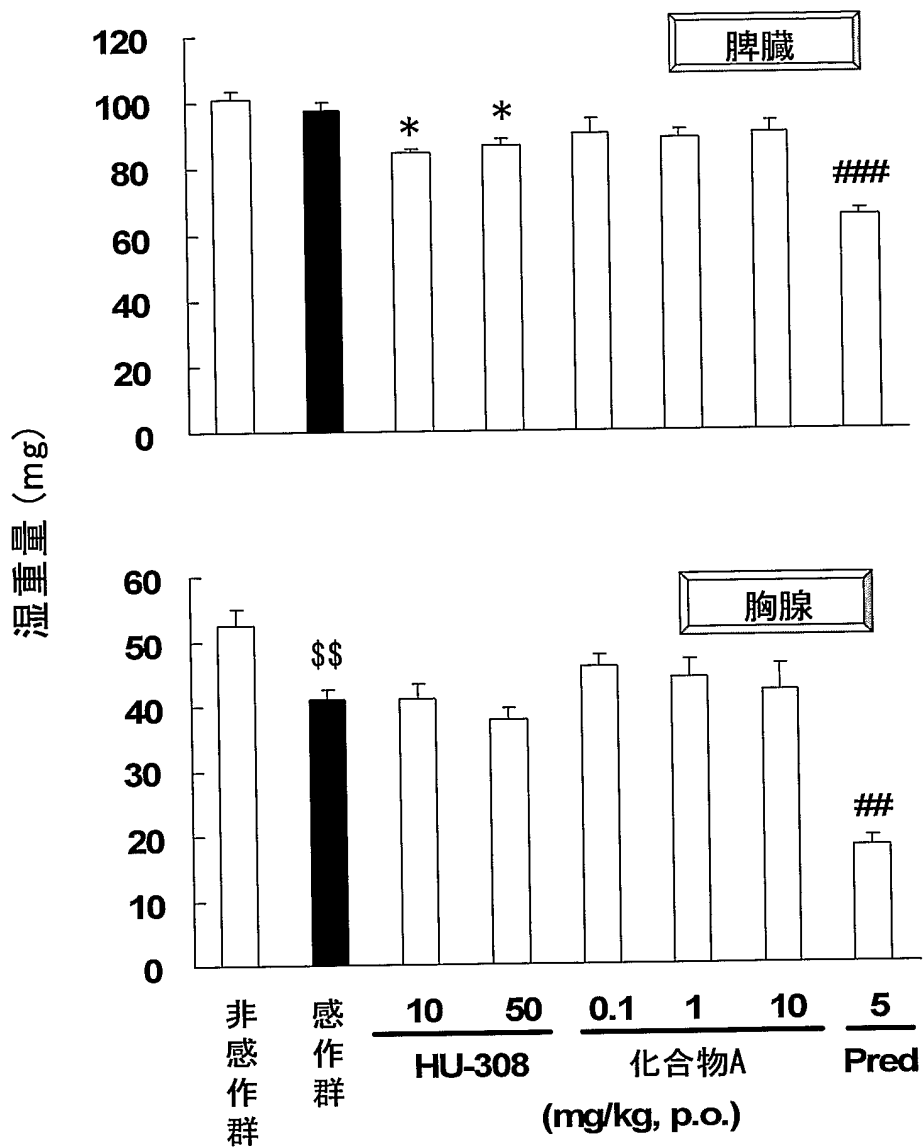


図 15

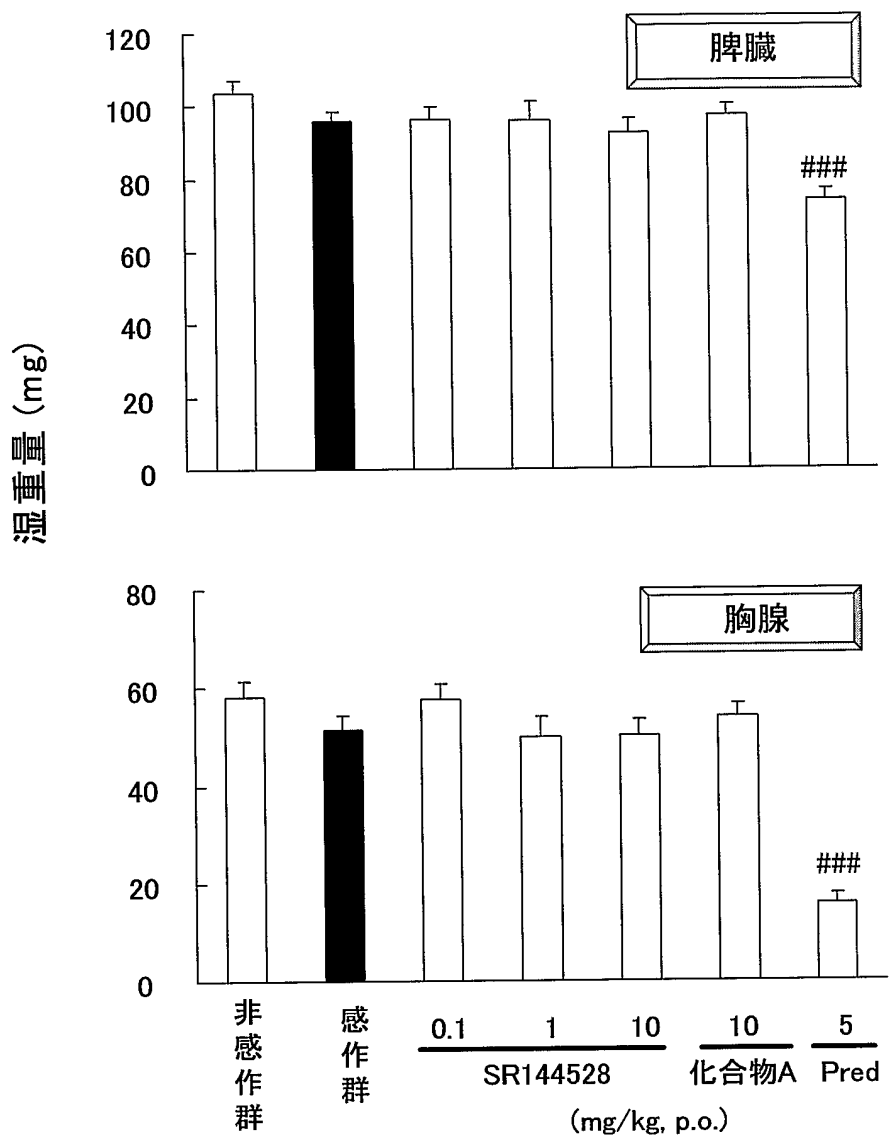


図16

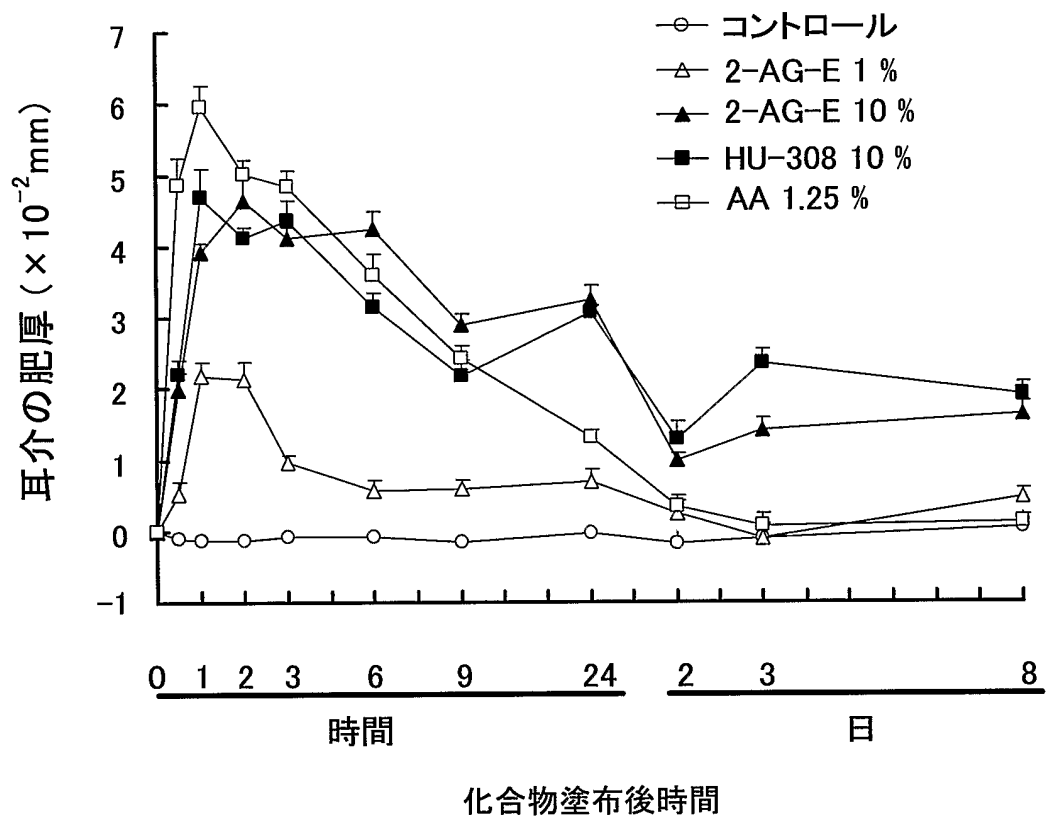


図 17

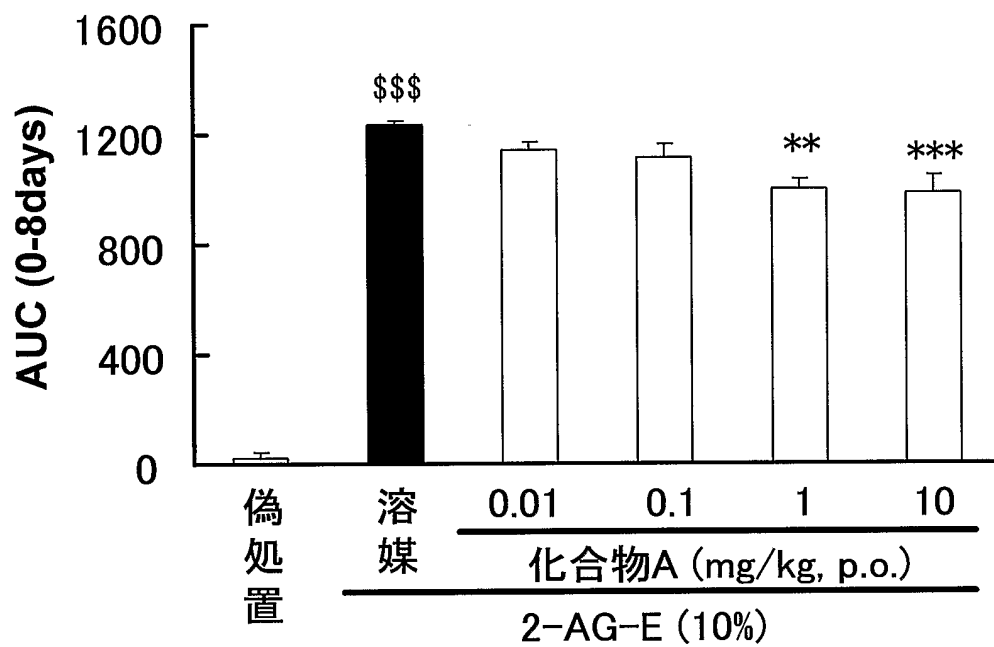
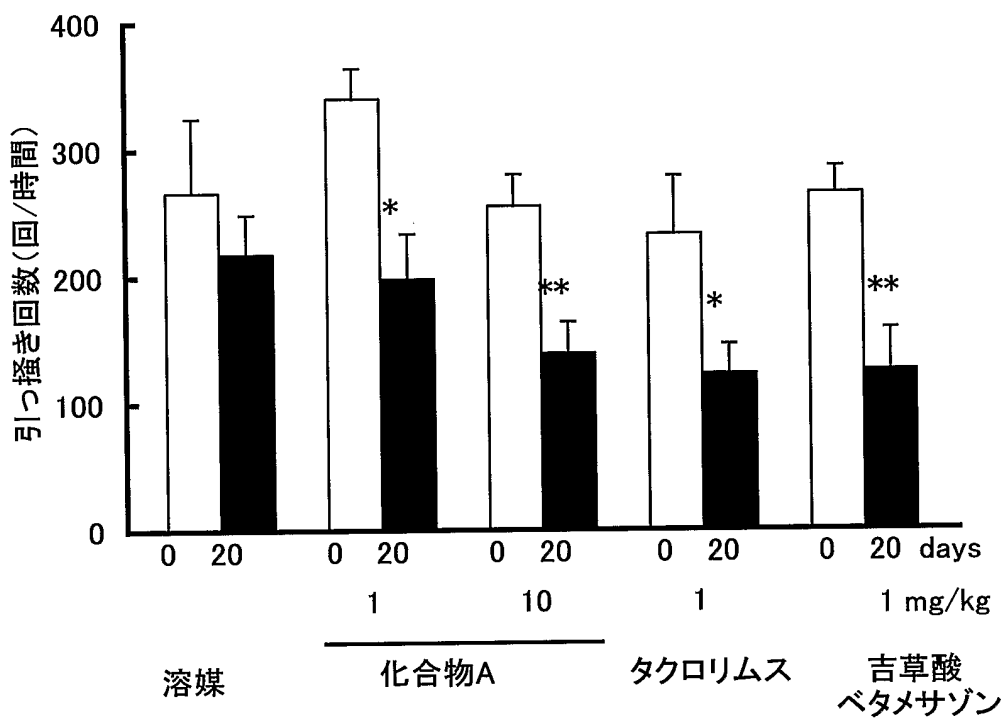


図 18



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 47/04, 47/09, A61P11/02, 11/06, 17/00, 27/14,
37/08, 43/00//C07D405/12

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.⁷ A61K45/00, 47/04, 47/09, A61P11/02, 11/06, 17/00, 27/14,
37/08, 43/00, C07D405/12

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)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 1142877 A1 (Japan Tobacco Inc.), 10 October, 2001 (10.10.01), Particularly, Claims; abstract; Par. Nos. [0018] to [0020], [0208] & WO 00/40562 A1 & US 6509352 B1 & JP 2000-256323 A & CA 2358879 A	1-4, 7-17 5, 6
X Y	WO 01/04083 A1 (INNOVET ITALIA S.R.L.), 18 January, 2001 (18.01.01), Particularly, abstract; Claims; page 54, line 1 to page 56, line 12 & EP 1259478 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17

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

"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
08 April, 2003 (08.04.03)

Date of mailing of the international search report
22 April, 2003 (22.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13806

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 887340 A1 (Japan Tobacco Inc.), 30 December, 1998 (30.12.98), Abstract; Claims; page 54, lines 35 to 37; page 245, 2nd line from the bottom to page 246, line 4 & WO 97/29079 A1 & US 6017919 A & CA 2245586 A & AU 9716186 A1	1,2,7-14 3-6,15-17
X Y	WO 99/02499 A1 (Japan Tobacco Inc.), 21 January, 1999 (21.01.99), Abstract; Claims; page 2, line 26 to page 3, line 2; page 21, lines 10 to 15 & JP 11-080124 A & AU 9881279 A1	1,2,7-14 3-6,15-17
X Y	WO 96/25397 A1 (MERCK FROSST CANADA INC.), 22 August, 1996 (22.08.96), Particularly, Claims; abstract; page 27, lines 8 to 27 & EP 809630 A1 & US 5532237 A & JP 10-508870 A & JP 3033076 B & CA 2211836 A & AU 9646166 A1 & AU 703913 B2	1,2,7-14 3-6,15-17
X Y	WO 97/00860 A1 (SANOFI), 09 January, 1997 (09.01.97), Particularly, REVENDICATIONS; abstract; page 30, line 34 to page 31, line 8 & EP 833818 A1 & EP 833818 B1 & US 6013648 A & JP 11-507937 A & FR 2735774 A1 & FR 2735774 B1 & CA 2225379 A & AU 9663632 A1 & AU 717858 B2 & CN 1192732 A & BR 9608640 A & NZ 312161 A & AT 207054 E & ES 2165986 T3 & NO 9705989 A	1,2,7-14 3-6,15-17
X Y	WO 97/21682 A1 (SANOFI), 19 June, 1997 (19.06.97), Particularly, REVENDICATIONS; abstract; page 31, lines 1 to 16 & EP 868420 A1 & EP 868420 B1 & EP 885889 A2 & EP 885889 A3 & US 5925768 A & JP 2000-502080 A & FR 2742148 A1 & FR 2742148 B1 & ZA 9610299 A & CA 2239489 A & AU 9711010 A1 & AU 718763 B2 & CN 1207731 A & CN 1101813 B & BR 9611986 A & AT 191211 E & ES 2148820 T3 & RU 2170230 C2 & TW 402594 B & NO 9802589 A	1,2,7-14 3-6,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13806

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 98/37061 A1 (BAYER AG.), 27 August, 1998 (27.08.98), Particularly, Patentansprüche; abstract; page 53, line 20 to page 55, line 2 & EP 966436 A1 & EP 966436 B1 & US 6262112 B1 & US 2002/072529 A1 & JP 2001-515470 A & DE 19740785 A1 & AU 9863965 A1 & AU 735137 B2 & BR 9807848 A & AT 229502 E & ZA 9801419 A & NO 9904014 A & MX 9907687 A	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/10967 A1 (BAYER AG.), 02 March, 2000 (02.03.00), Particularly, Patentansprüche; abstract; page 46, line 10 to page 47, line 6 & EP 1105370 A1 & US 6469054 B1 & JP 2002-523395 A & DE 19837638 A1 & CA 2340928 A & AU 9954203 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/10968 A2 (BAYER AG.), 02 March, 2000 (02.03.00), Particularly, Patentansprüche; abstract; page 64, lines 3 to 24 & WO 00/10968 A3 & EP 1105371 A2 & JP 2002-523396 A & DE 19837627 A1 & CA 2341028 A & AU 9954204 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/16756 A2 (INNOVET ITALIA S.R.L.), 30 March, 2000 (30.03.00), Particularly, abstract; Claims; page 42, line 15 to page 43, line 12 & WO 00/16756 A3 & EP 1115392 A2 & EP 1115392 B1 & IT 1302264 B1 & AU 9960860 A1 & AT 229330 E	1, 8, 9, 14 3-6, 15-17
Y	WO 01/28557 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), 26 April, 2001 (26.04.01), Full text & EP 1223929 A1 & JP 2003-512326 A	5, 6
Y	WO 01/32169 A1 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF HEBREW UNIVERSITY), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text & EP 1244440 A1 & US 2002/173528 A1	5 5
Y	WO 96/02248 A1 (ELI LILLY AND CO.), 01 February, 1996 (01.02.96), Full text & EP 766559 A1 & JP 10-503185 A & CA 2194684 A & AU 9529622 A1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13806

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/28497 A2 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), 26 April, 2001 (26.04.01), Full text & WO 01/28497 A3 & JP 1224155 A2 & AU 2001021135 A5	5
Y	WO 01/28329 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), 26 April, 2001 (26.04.01), Full text & EP 1223808 A1 & JP 2003-511469 A	5
P,X	WO 02/10135 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 February, 2002 (07.02.02), Particularly, abstract; Claims (Family: none)	1,2,7-14
P,X	WO 02/26702 A1 (BAYER AG.), 04 April, 2002 (04.04.02), Particularly, Patentansprüche; abstract; page 17, line 23 to page 18, line 12 & US 2003/022934 A1 & DE 10047486 A1 & AU 2002020547 A5	1,2,7-14
P,X	WO 02/62750 A1 (SHEING CORP.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text (Family: none)	1,2,7-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/00, 47/04, 47/09, A61P11/02, 11/06, 17/00, 27/14, 37/08, 43/00 // C07D405/12

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.Cl⁷ A61K45/00, 47/04, 47/09, A61P11/02, 11/06, 17/00, 27/14, 37/08, 43/00, C07D405/12

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)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(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 請求の範囲の番号
X Y	EP 1142877 A1(Japan Tobacco Inc.)2001.10.10 特に、Claims,Abstract, [0018]-[0020], [0208] & WO 00/40562 A1 & US 6509352 B1 & JP 2000-256323 A & CA 2358879 A	1-4, 7-17 5, 6
X Y	WO 01/04083 A1(INNOVET ITALIA S.R.L.)2001.01.18 特に、Abstract,Claims,第54 [^] -ジ 第1行-第56 [^] -ジ 第12行 & EP 1259478 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17

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
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.04.03

国際調査報告の発送日 22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 凍原 下 浩 
4C 9284
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		関連する 請求の範囲の番号
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	
X Y	EP 887340 A1(Japan Tobacco Inc.)1998.12.30 Abstract, Claims, 第54 [°] -ジ 第35-37行, 第245 [°] -ジ 下から2行-第246 [°] -ジ 第4行 & WO 97/29079 A1 & US 6017919 A & CA 2245586 A & AU 9716186 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 99/02499 A1(日本たばこ産業株式会社)1999.01.21 Abstract, 請求の範囲, 第2 [°] -ジ 第26行-第3 [°] -ジ 第2行, 第21 [°] -ジ 第 10-15行 & JP 11-080124 A & AU 9881279 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 96/25397 A1(MERCK FROSST CANADA INC.)1996.08.22 特に、Claims, Abstract, 第27 [°] -ジ 第8-27行 & EP 809630 A1 & US 5532237 A & JP 10-508870 A & JP 3033076 B & CA 2211836 A & AU 9646166 A1 & AU 703913 B2	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 97/00860 A1(SANOFI)1997.01.09 特に、REVENDECATIONS, Abstract, 第30 [°] -ジ 第34行-第31 [°] -ジ 第 8行 & EP 833818 A1 & EP 833818 B1 & US 6013648 A & JP 11-507937 A & FR 2735774 A1 & FR 2735774 B1 & CA 2225379 A & AU 9663632 A1 & AU 717858 B2 & CN 1192732 A & BR 9608640 A & NZ 312161 A & AT 207054 E & ES 2165986 T3 & NO 9705989 A	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 97/21682 A1(SANOFI)1997.06.19 特に、REVENDECATIONS, Abstract, 第31 [°] -ジ 第1-16行 & EP 868420 A1 & EP 868420 B1 & EP 885889 A2 & EP 885889 A3 & US 5925768 A & JP 2000-502080 A & FR 2742148 A1 & FR 2742148 B1 & ZA 9610299 A & CA 2239489 A & AU 9711010 A1 & AU 718763 B2 & CN 1207731 A & CN 1101813 B & BR 9611986 A & AT 191211 E & ES 2148820 T3 & RU 2170230 C2 & TW 402594 B & NO 9802589 A	1, 2, 7-14 3-6, 15-17

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 98/37061 A1(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT)1998.08.27 特に、Patentansprüche,Abstract,第53 [^] - ^ヅ 第20行-第55 [^] - ^ヅ 第2 行 & EP 966436 A1 & EP 966436 B1 & US 6262112 B1 & US 2002/072529 A1 & JP 2001-515470 A & DE 19740785 A1 & AU 9863965 A1 & AU 735137 B2 & BR 9807848 A & AT 229502 E & ZA 9801419 A & NO 9904014 A & MX 9907687 A	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/10967 A1(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT)2000.03.02 特に、Patentansprüche,Abstract,第46 [^] - ^ヅ 第10行-第47 [^] - ^ヅ 第6 行 & EP 1105370 A1 & US 6469054 B1 & JP 2002-523395 A & DE 19837638 A1 & CA 2340928 A & AU 9954203 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/10968 A2(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT)2000.03.02 特に、Patentansprüche,Abstract,第64 [^] - ^ヅ 第3-24行 & WO 00/10968 A3 & EP 1105371 A2 & JP 2002-523396 A & DE 19837627 A1 & CA 2341028 A & AU 9954204 A1	1, 2, 7-14 3-6, 15-17
X Y	WO 00/16756 A2(INNOVET ITALIA S.R.L.)2000.03.30 特に、Abstract,Claims,第42 [^] - ^ヅ 第15行-第43 [^] - ^ヅ 第12行 & WO 00/16756 A3 & EP 1115392 A2 & EP 1115392 B1 & IT 1302264 B1 & AU 9960860 A1 & AT 229330 E	1, 8, 9, 14 3-6, 15-17
Y	WO 01/28557 A1(UNIVERSITY OF CONNECTICUT)2001.04.26 文献全体 & EP 1223929 A1 & JP 2003-512326 A	5, 6
Y	WO 01/32169 A1(YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF HEBREW UNIVERSITY)2001.05.10 文献全体 & EP 1244440 A1 & US 2002/173528 A1	5
Y	WO 96/02248 A1(ELI LILLY AND COMPANY)1996.02.01 文献全体 & EP 766559 A1 & JP 10-503185 A & CA 2194684 A & AU 9529622 A1	5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/28497 A2(UNIVERSITY OF CONNECTICUT)2001.04.26 文献全体 & WO 01/28497 A3 & EP 1224155 A2 & AU 2001021135 A5	5
Y	WO 01/28329 A1(UNIVERSITY OF CONNECTICUT)2001.04.26 文献全体 & EP 1223808 A1 & JP 2003-511469 A	5
P X	WO 02/10135 A1(小野薬品工業株式会社)2002.02.07 特に、Abstract,請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 7-14
P X	WO 02/26702 A1(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT)2002.04.04 特に、Patentansprüche,Abstract,第17ページ第23行-第18ページ第12 行 & US 2003/022934 A1 & DE 10047486 A1 & AU 2002020547 A5	1, 2, 7-14
P X	WO 02/62750 A1(SHEING CORPORATION)2002.08.15 文献全体 (ファミリーなし)	1, 2, 7-14