

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

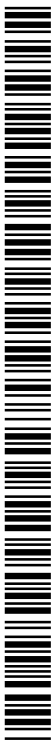
(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年11月13日(13.11.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/181724 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/061821
- (22) 国際出願日: 2014年4月28日(28.04.2014)
- (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 2013-100119 2013年5月10日(10.05.2013) JP
特願 2014-016749 2014年1月31日(31.01.2014) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人徳島大学 (THE UNIVERSITY OF TOKUSHIMA) [JP/JP]; 〒7708501 徳島県徳島市新蔵町2丁目2番地 Tokushima (JP).
- (72) 発明者: 武田 憲昭 (TAKEDA, Noriaki); 〒7708503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15 国立大学法人徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部内 Tokushima (JP). 陣内 自治 (JINNOUCHI, Osamu); 〒7700803 徳島県徳島市上吉野町3丁目4-C1 Tokushima (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2014/181724 A1

(54) Title: DYSPHAGIA THERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: 嚥下障害の治療薬

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a means for alleviating dysphagia, without changing the inherent physical properties of a food or beverage or taking a stimulating substance with food or before or after eating. Provided is a therapeutic agent for treating dysphagia that contains a TRPV1 agonist, and that is used so as to be applied to the external auditory canal.

(57) 要約: 飲食物自体の物性を変化させることや、食事と同時に又はその前後に刺激性のある物質を服用することなしに、嚥下障害を改善する手段を提供することを目的とする。TRPV1作動剤を含み、外耳道に適用するように用いられる、嚥下障害の治療薬が提供される。

明 細 書

発明の名称：嚥下障害の治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、嚥下障害の治療薬及び治療方法等に関する。

背景技術

[0002] 嚥下障害とは、疾病及び老化等の原因により飲食物の咀嚼又は飲み込みが困難になる障害である。通常、咀嚼した食物は、舌によって咽頭へ送られ、嚥下される。その際、軟口蓋が挙上することで口腔と鼻腔が遮断され、喉頭蓋によって気管が遮断される。このように、嚥下の瞬間に食道への経路が開くことにより、食物の食道への移送が行われる。一方、嚥下障害を患う患者又は高齢者では、典型的に、唇、舌、口蓋、咽頭等の運動障害により食塊の形成が悪くなり、口腔から咽頭及び食道への送り込みが悪くなり、更に嚥下反射の低下や遅れを伴う。これより、飲食物の肺への進入などの問題を起こす。

[0003] 嚥下障害は様々な問題を生じ得る。例えば、飲食物が気管内に入ってしまう誤嚥により、窒息が生じると死に至る。また、誤嚥により飲食物と共に細菌が気管に入ると、嚥下性肺炎が発症する。この嚥下性肺炎により、特に高齢者では死亡することがある。さらに、嚥下障害があると飲食物の摂取が困難になるため、日常の食事の快適性が損なわれ、体重低下、栄養不足、又は脱水症状を起こすこともある。

[0004] 嚥下障害を患う者の嚥下を補助する手段として、飲食物自体に粘性やゲル性を付与する方法が存在する。これらの手段は、飲食物に粘性やゲル性を持たせることによって、飲食物が一度に口から食道に送り込まれることを防ぎ、誤嚥による肺炎や窒息等の予防をすることを目的としている。例えば、ゼラチンや寒天等の凝固剤を飲食物に添加し、冷却凝固させる方法、コーンや馬鈴薯等の澱粉を加えて加熱し、増粘させる方法、又はアルファー化澱粉やグアーガムのような増粘多糖類を添加して、増粘させる方法等がある。しか

し、これらの手段は加熱又は冷却が必要であり、経時的に粘性が変化するため、必ずしも取り扱い性に優れているとは言えない。また、これらの手段は、飲食物の本来の食感や味を変えてしまうため、患者が飲食物の本来の食感及び／又は味を楽しむことを可能にすることはできない。

[0005] 上記のような飲食物に粘性やゲル性を付与する方法の他に、トウガラシの辛味成分であるカプサイシンやその誘導体であるカプシノイドを口腔や咽頭に作用させることによって、咳反射及び嚥下反射を誘発させて嚥下障害を改善するための医薬又は食品組成物が提案されている（特許文献1及び非特許文献1）。また、ショウガの根茎又はその抽出物を含む食品によって咽喉頭を刺激する手段が提案されている（特許文献2）。

[0006] しかしながら、これらの手段も食事と同時又はその前に刺激性のある物質を服用し、咳反射を誘発させることを必要とするため、飲食物の本来の食感及び／又は味を味わい、食事を楽しむことを可能にすることは困難である。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2007/125717

特許文献2：特開2008-000005

非特許文献

[0008] 非特許文献1：海老原覚，老年期認知症研究会誌，Vol. 17，2010，p26-29

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 上記のような現状の下、本発明は、飲食物自体の物性を変化させることや、食事と同時又はその前後に刺激性のある物質を服用することなしに、より効果的に嚥下障害を改善する手段を提供することを1つの目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、上記の課題を解決すべく日夜研究を重ね、カプサイシンに

代表される過渡的レセプター潜在的バニロイド-1 (TRPV1) の作動剤を外耳道に適用することにより、刺激物を服用することによって直接的に咽喉頭を刺激することなく、嚥下反射を刺激し、嚥下障害を改善することが可能であることを見出した。本発明者等は、かかる知見に基づき、更なる検討を重ね、本発明を完成するに至った。

[0011] 代表的な本発明を以下に示す。

項1.

TRPV1作動剤を含み、外耳道に適用するように用いられる、嚥下障害の治療薬。

項2.

カプサイシン又はメントールを含み、外耳道に適用するように用いられる、嚥下障害の治療薬。

項3.

更に、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、項1又は2に記載の治療薬。

項4.

TRPV1作動剤を含む医薬組成物を嚥下障害の治療を必要とする患者の外耳道に適用する工程を含む方法。

項5.

外耳道に適用して嚥下障害を治療するための、TRPV1作動剤を含む医薬組成物。

項6.

外耳道に適用して嚥下障害を治療するための医薬組成物の製造におけるTRPV1作動剤の使用。

項7.

外耳道に1日1回～1週間に1回の頻度で反復適用される、項1～3のいずれかに記載の治療薬。

項8.

TRPV1作動剤を含み、外耳道に適用するように用いられる、嚥下性肺炎

の予防薬。

項 9.

カプサイシン化合物又はメントールを含み、外耳道に適用するように用いられる、嚥下性肺炎の予防薬。

項 10.

更に、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、項 8 又は 9 に記載の予防薬。

項 11.

外耳道に 1 日 1 回～1 週間に 1 回の頻度で反復適用される、項 8～10 のいずれかに記載の予防薬。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、TRPV1 作動剤又は迷走神経の耳介枝を刺激する他の物質を外耳道に適用することによって、嚥下障害を治療又は改善すること、好ましくは、飲食物の経口摂取が不可能な患者を経口摂取が可能な状態にすることが出来る。本発明によれば、TRPV1 作動剤又は迷走神経の耳介枝を刺激する物質は外耳道に適用されるため、飲食によって有効成分が希釈されて（又は流されて）、その効果が損なわれることがなく、長期間（例えば、30分～数時間）安定的に嚥下障害の治療効果が発揮される。よって、例えば、食事前の適用によって食事中持続した治療効果が得られる。また、本発明によれば、飲食物にとろみを付加する等して、飲食物自体の物性を変化させたり、刺激性を有する物質を口腔内に適用したりすることを必要とせず、嚥下を円滑にすることが可能となる。従って、本発明によれば、飲食物の嚥下を可能にするだけでなく、飲食物が本来有する食感及び/又は味を堪能することが可能となるため、食生活を通じた患者のQOLの向上が図られる。更に、本発明によれば、嚥下機能の改善を通じて嚥下性肺炎の予防も可能である。また、嚥下機能の改善に伴って、全身状態（Performance status）、QOL、及び/又は認知機能の改善も期待される。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]カプサイシンを外耳道に塗布することによる嚥下機能の改善効果を塗布

の5分後に兵頭法で評価した結果を示す。

[図2]カプサイシンを外耳道に塗布することによる嚙下機能の改善効果を塗布の5分後にSMRC法で評価した結果を示す。Sは知覚機能、Mは運動機能、Rは反射機能、Cはクリアランス機能を意味する。図の縦軸の数值は、評価スコアを示す。

[図3]カプサイシンを外耳道に塗布することによる嚙下機能の改善効果を塗布の5分後、30分後及び1時間後に兵頭法で評価した結果を示す。図の縦軸の数值は、評価スコアを示す。

[図4]カプサイシンを外耳道に塗布することによる嚙下機能（反射機能）の改善効果を塗布の5分後、30分後及び1時間後にSMRC法で評価した結果を示す。図の縦軸の数值は、評価スコアを示す。

[図5]カプサイシンを1日1回の頻度で1週間左右の外耳道に交互に塗布した場合の嚙下機能の改善効果を兵頭法で評価した結果を示す。図の縦軸の数值は、評価スコアを示す。

[図6]カプサイシンを1日1回の頻度で1週間左右の外耳道に交互に塗布した場合の嚙下機能の改善効果をSMRC法で評価した結果を示す。Sは知覚機能、Mは運動機能、Rは反射機能、Cはクリアランス機能を意味する。図の縦軸の数值は、評価スコアを示す。

[図7]カプサイシンを外耳道に適用することによる嚙下機能の改善メカニズムを示す。

発明を実施するための形態

[0014] 嚙下障害の治療薬又は嚙下性肺炎の予防薬は、TRPV1作動剤を含むことが好ましい。ここで、TRPV1とは、Transient Receptor Potentialスーパーファミリーに属する6回膜貫通領域を有するカルシウムイオン透過性の高い非選択性陽イオンチャンネルで、別名をバニロイド受容体1（VR1）又はカプサイシン受容体という。TRPV1作動剤とは、TRPV1を活性化し、カルシウム透過性を高める物質であり、そのような性質を有する限り特に制限されず、公知及び今後開発され得るT

TRPV1 作動剤を適宜選択して使用することができる。尚、本書では、嚥下障害の治療薬と嚥下性肺炎の予防薬とを纏めて嚥下障害の治療薬と表現する場合がある。

[0015] 公知の TRPV1 作動剤としては、例えば、カプサイシン、カプサイシン誘導体、及びカプシノイド化合物を挙げることができる。本書では、カプサイシン、カプサイシン誘導体及びカプシノイド化合物を纏めて「カプサイシン化合物」と称する。カプサイシン誘導体としては、例えば、N-バニリル-アルカンジエンアミド、N-バニリル-アルカンジエニル、N-バニリル-シス-モノ不飽和アルカンアミド、ジヒドロカプサイシン、ノルヒドロカプサイシン、ノルヒドロカプサイシン、ホモカプサイシン、ホモジヒドロカプサイシン等のバニリル機を有する化合物を挙げることができる。

[0016] カプシノイド化合物とは、バニリルアルコールの脂肪酸エステルであり、その代表的例には、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイト、バニリルデカノエイト、バニリルノナノエイト、及びバニリルオクタノエイト等のカプシエイト、並びに、ノルジヒドロカプシエイトと同程度の脂肪酸鎖長を有する、各種直鎖又は分岐鎖脂肪酸とバニリルアルコールの脂肪酸エステルが含まれるが、これらに限定されない。

[0017] 他の TRPV1 作動剤としては、ピペリン、ジアルデヒドセスキテルペン（例えば、ワーブルガナール、ポリゴジアール又はイソベレラール）、スクチゲラール、トリプレニルフェノール等のバニリル機能を欠如する化合物を上げることができる。更に他の TRPV1 アゴニストは、米国特許第 4, 599, 342 号、同第 5, 962, 532 号、同第 5, 762, 963 号、同第 5, 221, 692 号、同第 4, 313, 958 号、同第 4, 532, 139 号、同第 4, 544, 668 号、同第 4, 564, 633 号、同第 4, 544, 669 号、同第 4, 493, 848 号、同第 4, 532, 139 号、同第 4, 564, 633 号、同第 4, 544, 668 号、及び国際公開 WO00/50387 号に記載されるものを上げることができる。よって、嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬は、上記の TRPV1 作動剤の 1

種又は2種以上を組み合わせて含むことが出来る。

[0018] 嚔下障害の治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬は、TRPV1作動剤以外の迷走神経の耳介枝（Arnold神経）を刺激する物質を有効成分として含んでも良い。そのような物質としては、例えば、TRPM8の作動剤及びTRPA1の作動剤を挙げることができる。TRPM8作動剤としては、例えば、メントール、イシリン、ユーカリプトール、リナロール、ゲラニオール、及びヒドロキシシトロネラル等を挙げることができる。好ましいTRPM8作動体は、メントールである。TRPA1作動剤としては、例えば、ワサビの辛味成分であるアリルイソチオシアネートを挙げることができる。また、TRPM8作動剤及びTRPA1作動剤以外のArnold神経を刺激する物質としては、例えば、メントン、カンファー、プレゴール、シネオール、3-メントキシプロパン-1,2-ジオール、N-アルキル-p-メンタン-3-カルボキサミド、3-メントキシ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール、p-メンタン-3,8-ジオール、3-メントキシプロパン-1-オール、4-1-メントキシブタン-1-オール（3-ヒドロキシブタン酸メンチル）、3-ヒドロキシブタン酸メンチル、1-(2-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)エタノン、乳酸メンチル、メントールグリセリンケタール、N-メチル-2,2-イソプロピルメチル-3-メチルブタンアミド、グリオキシル酸メンチル、コハク酸メンチル、グルタル酸メンチル、ペパーミントオイル、スペアミントオイル、ユーカリプタスオイル及びハッカオイル等を上げることができる。よって、嚔下障害の治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬は、これらの1種又は2種以上を組み合わせて含むことが出来る。尚、以上の迷走神経の耳介枝（Arnold神経）を刺激する物質を総称してTRPチャンネルの作動剤（即ち、TRP作動剤）と呼ぶことも可能である。

[0019] 以上に例示したTRPV1作動剤及び他のArnold神経を刺激する物質は、いずれも公知であり、既知の手法に従って製造すること又は商業的に入手することが出来る。

[0020] 好ましい嚔下障害の治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬の有効成分はTRPV

1 作動剤又はTRPM8作動剤であり、より好ましくは、カプサイシン、カプシノイド化合物、又はメントールであり、更に好ましくはカプサイシンである。

[0021] 嚔下障害の治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬に含まれるTRPV1作動剤又は他のArnold神経を刺激する物質の量は、外耳道に適用することによって嚔下障害の治療効果が得られる限り特に制限されない。従って、嚔下障害治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬に含まれるTRPV1作動剤又は他のArnold神経を刺激する物質の量は、その作動力の強さに応じて適宜調整することができ、例えば、0.0001～1重量%、好ましくは0.001～0.1重量%であり得る。

[0022] 嚔下障害の治療薬又は嚔下性肺炎の予防薬は、TRPV1作動剤又は他のArnold神経を刺激する物質のみから成っていても良いが、嚔下障害の治療効果を妨げない限り、更に任意の他の薬理活性成分、生理活性成分、及び／又は添加剤を含んでいてもよい。そのような薬理活性成分又は生理活性成分としては、例えば、殺菌成分、鎮痒成分、ビタミン類、鎮痛成分、及び生薬成分等が例示できる。

[0023] 殺菌成分としては、例えば、アクリノール、アルキルポリアミノエチルグリシン、イソプロピルメチルフェノール、セチルピリジニウム、デカリニウム、ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、セトリミド、レゾルシン、ベンゼトニウム、ヒノキチオール、安息香酸、クロロブタノール、酢酸、フェノール、ヨードチンキ及びこれらの塩類等を上げることができる。

[0024] 鎮痒成分としては、例えば、クロタミトン等を上げることができる。ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンE、これらの誘導体、及びこれらの塩類等を上げることができる。鎮痛成分としては、例えば、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ピロキシカム、イブプロフェン、メフェナム酸を上げることができる。生薬成分としては、例えば、シコン、ハマメリス、タイサン、トウキ、セイヨウトチノキ種子及びこれらの粉末、エキス等を上げることができる。

[0025] 添加剤としては、例えば、固形剤、半固形剤、液剤等の調製に一般的に使用される賦形剤（水、水性溶媒、水性または油性基剤等）、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、増粘剤、界面活性剤、防腐剤等の各種添加剤を挙げることができる。以下に代表的な添加剤の成分を例示するが、これらに限定されない。

[0026] 賦形剤としては、例えば、例えば水、動植物油（例えば、オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（例えば、エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸及びそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、親水ワセリン、精製ラノリン、吸収軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（例えばカルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（例えばマクロゴール200～600等）、並びに、これらの2種以上の組合せが含まれるが、これらに限定されない。

[0027] 特に、嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬を軟膏剤とする場合の賦形剤としては、高級脂肪酸及びそのエステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル、ラノリン及びラノリン誘導体等）、ロウ類（鯨ロウ、ミツロウ、セレシン等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、動植物油、並びに、これらの2種以上の組合せが含まれる。また、所望により、上記軟膏基剤に加えて、本発明の軟膏剤は流動パラフィン等のパラフィン、ラノリン、動

植物油、天然ワックス、水素添加大豆リン脂質（レシチン）、高級アルコールを含んでいてもよい。

[0028] pH調整剤としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸等の無機酸；乳酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸等の有機酸；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の無機塩基；モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、リジン等の有機塩基等を挙げるができる。

[0029] 緩衝剤としては、例えば、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アスパラギン酸、アスパラギン酸塩等を挙げるができる。

[0030] 安定化剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシルエン(BHT)、エデト酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)等を挙げるができる。

[0031] 増粘剤としては、例えば、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、マクロゴール1500、マクロゴール4000、カルボキシビニルポリマー等を挙げるができる。

[0032] 界面活性剤としては、ポリソルベート60、ステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セバシン酸ジエチル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、及びポリソルベート80等を挙げるができる。

[0033] 防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、エチルパラベン、安息香酸ナトリウム、及びベンジルアルコール等を挙げるができる。

[0034] 嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬は、外耳道への適用に適した形

態である限り、その製剤形態は特に制限されず、任意の剤形とすることができる。外耳道への適用に適しているという観点から、嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬は、皮膚外用剤であることが好ましく、例えば、クリーム剤、液剤、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤、貼付剤、スプレー剤、エアゾール剤等が挙げられる。これらの中で、好ましくはクリーム剤、液剤、軟膏剤、貼付剤が挙げられる。

[0035] 嚥下障害の治療薬が外耳道に適用されることによって、嚥下障害が改善される。よって、嚥下障害の治療薬は、嚥下障害を患う被検体（例えば、ヒト）の外耳道に適用される。ここで、適用とは、嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬を直接外耳道に局所適用（例えば、塗布）することを意味する。当該治療薬又は予防薬の適用は、被検体の左右のいずれかの耳の外耳道のみに行っても良く、両耳の外耳道に行っても良い。左右の外耳道に交互に適用することが好ましい。例えば、左右の外耳道に一定時間（例えば、10秒、30秒、1分、5分、10分、30分、1時間、2時間、5時間、10時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、又は1週間）以上（及び／又は、以下）の間隔で交互の適用することも1つの好ましい実施形態である。飲食を行う毎にその一定期間（例えば、1～30分）前に、左右の外耳道に交互に適用することも好ましい。他の実施形態においては、1日～1週間に1回の適用が可能であり、1～3日に1回の適用も可能である。左右の外耳道に交互に適用することにより、脱感作を回避し、より効果的に嚥下障害の治療又は嚥下性肺炎の予防を行うことができる。

[0036] 嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬の1回の適用量は特に制限されず、治療効果が得られることを限度として、適宜選択することができる。例えば、1回当たり約0.01mg～1g、好ましくは0.05mg～0.5gの有効成分を外耳道に適用することができる。また、嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬は、1回の適用で外耳道の皮膚表面の有効成分の量が0.01mg～1g/cm²、好ましくは0.05mg～0.5g/cm²となるように塗布することができる。ここで有効成分とは、TRPV1作動剤

又は他のArnold神経を刺激する物質を意味する。

[0037] 嚥下障害の治療薬又は嚥下性肺炎の予防薬を外耳道に適用する頻度も、治療効果が得られる限り特に制限されず、例えば10回/日～1回/週、5回/日～1回/3日、3回/1日～1回/2日、1～3回/日等から適宜選択することができる。当該治療薬を適用するタイミングは、嚥下障害を改善し、飲食物の摂取を容易にすることができる限り制限されない。好ましくは、当該治療薬は、飲食の前に適用される。具体的には、飲食の直前（例えば、1分前）～2時間前（より好ましくは1時間前）、更に好ましくは飲食の5分～30分前に適用することが1つの好ましい実施形態である。

[0038] 嚥下障害の治療薬を継続的に使用することにより、嚥下障害の改善をより長期間、安定的に図ることが可能となり得る。よって、好適な一実施形態において、当該治療薬は、一定期間（例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、1ヶ月、数ヶ月、半年、1年）以上の間継続的に使用することが好ましい。一定期間反復的に嚥下障害の治療薬を適用することにより、より高い嚥下障害の改善効果が発揮される。

[0039] カプサイシン等のTRPV1作用剤は、鎮痛薬としても使用される。よって、嚥下障害の治療薬が適用される被検体は、嚥下障害に加えて、疼痛を患っていてもよく、疼痛を患っていない被検体であってもよい。一実施形態において、被検体は、兵頭スコアが3～7の軽度～中程度の嚥下障害を有する患者であることが好ましく、他の実施形態において、被検体は、飲食物の経口摂取ができない重度の嚥下障害を患う患者であることが好ましい。

実施例

[0040] 試験例1：カプサイシンの1回投与

兵頭スコア（合算値）が3～7点の軽度から中等度の嚥下障害を有する患者10名（男性8名及び女性2名；平均年齢79.3歳）を対象に、カプサイシンを0.025重量%含有する軟膏を0.5g右外耳道に塗布し、5分後に嚥下内視鏡検査（VE）を行い、投与前のスコアと比較した。軟膏は、0.025gのカプサイシンを500 μ lのエタノールに溶解し、10

0 g の親水軟膏と練合して作製した。嚥下障害の評価は、兵頭法及びSMRC法で行った。兵頭法の評価基準は下記表1の通りであり、4項目の合算値を嚥下機能の総合的评价に用いた。

[0041] [表1]

評価項目	スコア			
	←正常			高度障害→
梨状陥凹などの唾液貯留	0	1	2	3
咳反射・声門閉鎖反射	0	1	2	3
嚥下反射の惹起	0	1	2	3
咽頭クリアランス	0	1	2	3

[0042] 兵頭法で評価した結果を図1に示す。図1に示されるように、カプサイシンを外耳道に塗布することにより、兵頭法で測定したスコアが有意に低下した。これは、カプサイシンの外耳道への塗布によって、嚥下反射が惹起され、嚥下機能が改善したことを示す。

[0043] SMRC法の評価基準は下記表2の通りであり、嚥下機能別の評価に用いた。

[0044] [表2]

	症状/スコア			
	異常なし	軽症	中等症	重症
	経過観察		要介入	経口摂取不可
S:水・食塊に対する知覚	3	2	1	0
M:嚥下運動	2		1	0
R:声門閉鎖反射・咳反射	3	2	1	0
C:咽頭クリアランス	3	2	1	0

[0045] SMRC法で各嚥下機能の評価した結果を図2に示す。その結果、全体としてカプサイシンを外耳道に投与することにより、嚥下機能が改善すること

が確認された。中でも、反射機能（R）が有意に改善されることが確認された。

[0046] 試験例 2：嚙下機能改善効果の持続性

兵頭スコア（合算値）が 6～8 の中等度又は高度の嚙下障害を有する患者 6 名（男性 5 名、女性 1 名：平均年齢 80.6 歳）を対象に、試験例 1 と同様に、カプサイシンを 0.025 重量%含有する軟膏を 0.5 g 外耳道に 1 回塗布した。そして、塗布前、塗布の 5 分後、30 分後、及び 60 分後に嚙下内視鏡検査を行い、兵頭法及び SMRC 法で嚙下機能を評価した。兵頭法での結果を図 3 に示し、SMRC 法で反射機能を評価した結果を図 4 に示す。

[0047] 図 3 に示される結果から、カプサイシンを外耳道に投与することによる嚙下機能改善効果は、少なくとも投与後 60 分以上は持続することが確認された。これは、例えば、食事前に 1 度投与することにより、食事の間持続する嚙下機能の改善効果が得られることを意味するため、非常に有意義である。図 4 に示される結果は、反射機能の改善がカプサイシンの投与後 60 分以上持続したことを示しており、これは図 3 に示される結果を裏付ける。

[0048] 試験例 3：反復投与による嚙下機能の改善

兵頭スコア（合算値）が 4～9 の中等度又は高度の嚙下障害を有する患者 10 名（男性 9 名、女性 1 名：平均年齢 81.3 歳）を対象に、試験例 1 と同様に調製したカプサイシンを 0.025 重量%含有する軟膏 0.5 g を、1 日 1 回の頻度で 1 週間左右の外耳道に交互に塗布した。塗布前、最初の塗布の 5 分後、及び 1 週間後に嚙下内視鏡検査を行い、兵頭法及び SMRC 法で嚙下機能を評価した。兵頭法での結果を図 5 に示し、SMRC 法で反射機能を評価した結果を図 6 に示す。

[0049] 図 5 に示される結果から、カプサイシンを 1 日 1 回反復投与することにより、総合的な嚙下機能が、塗布前又は最初の塗布の 5 分後よりも 1 週間後において更に有意に改善されることが確認された。図 6 に示される通り、SMRC 法によって評価した知覚（S）、運動（M）、反射（R）及びクリアラ

ンス（C）の全ての嚥下機能についてもカプサイシンの反復投与することにより、単回投与よりも更に機能が改善することが確認された。中でも反射機能の改善が顕著であった。また、被験者である10名の患者のうち8名は、試験開始前は、経口摂取ができなかったが、カプサイシンの投与開始から1週間後には、嚥下機能が改善し、ゼリーを用いた嚥下の直接訓練が可能となり、更にそのうちの3名は経口摂取が可能になった。これは、臨床的に非常に有意な結果である。更に、驚くべきことに、カプサイシンの反復投与を受けた患者では、嚥下機能の改善に伴って、全身状態（PS: Performance Status）及び生活の質（Quality of life）の改善、更には認知機能の改善も見られた。

[0050] 試験例1～3の結果からカプサイシンに代表される物質で外耳道を刺激することによって嚥下機能の改善が可能であること、当該嚥下機能の改善作用には持続性があること、及び、反復的に刺激を繰り返すことによって、更に有意な嚥下機能の改善が達成可能であることが確認された。カプサイシンの反復投与に関しては、当初、脱感作による改善効果の減弱の可能性が考えられたため、反復投与による効果の増大は特に有意義である。また、カプサイシンに代表される物質の反復投与による嚥下機能の改善は、特に中等度から高度の嚥下機能障害を患う患者の治療に有効であることが確認された。このようにカプサイシンに代表される物質によって嚥下障害を患う患者の嚥下機能の改善が可能であるため、当該改善作用を介して、嚥下性の肺炎を予防することも可能であると考えられる。

[0051] 上記の通り確認されたカプサイシンを外耳道に投与することにより嚥下機能の改善作用のメカニズムについて、次の通り考察する。即ち、気管支や咽喉頭粘膜に分布する迷走神経知覚枝の刺激は、咳反射や嚥下反射を引き起こす。一方、外耳道の皮膚には迷走神経の分枝であるArnold神経が分布し、外耳道の刺激はArnold神経を介した迷走神経反射によって咳嗽を誘発する。カプサイシンは温度感受性チャネルの1つであるTRPV1の作動薬であり、知覚神経を興奮させる。そのため、カプサイシン軟膏による外耳道の刺激はArnold

神経を刺激し咳嗽を誘発すると考えられる。

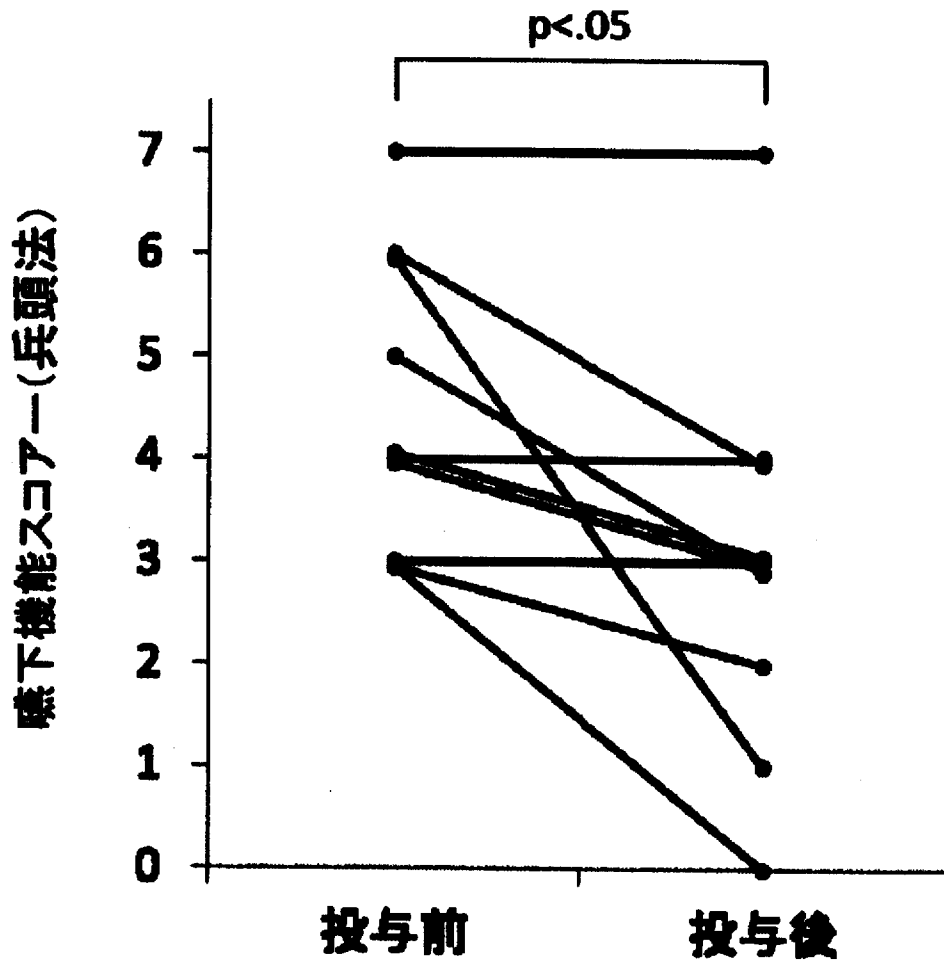
[0052] 一方、カプサイシン軟膏による外耳道の刺激は、Arnold神経から軸索反射 (axon reflex) を介して咽喉頭粘膜に分布する迷走神経知覚枝に伝わり、逆行性にサブスタンスPを遊離させる。サブスタンスPは粘膜下の肥満細胞からヒスタミンを遊離させ、ヒスタミンH1受容体を発現する迷走神経知覚枝を刺激する。これにより咽喉頭の粘膜は知覚過敏となり、嚥下機能が改善すると考えられる。

[0053] これらの作用が相乗的に機能することにより、カプサイシンによる外耳道の刺激が嚥下障害患者の嚥下機能、特に声門閉鎖反射・咳反射を改善すると考えられる (図7)。一方、ACE阻害薬が嚥下性肺炎の罹患率を減少させることが報告されている。ACE阻害剤はブラジキニンの分解酵素であるキナーゼも阻害するため、ブラジキニンの作用が増強し、気道の迷走神経知覚枝を刺激して咳反射を引き起こす。同時に、軸索反射により嚥下機能が改善する。カプサイシン軟膏による外耳道刺激も同様の作用を引き起こすことから、嚥下性肺炎の予防に有効である可能性が考えられる。また、メントールなどのTRPM8作動剤も、カプサイシンなどのTRPV1作動剤がTRPV1を刺激するのと類似の作用を引き起こすことから、TRPM8作動剤による外耳道刺激が嚥下機能を改善し、嚥下性肺炎を予防できる可能性が考えられる。

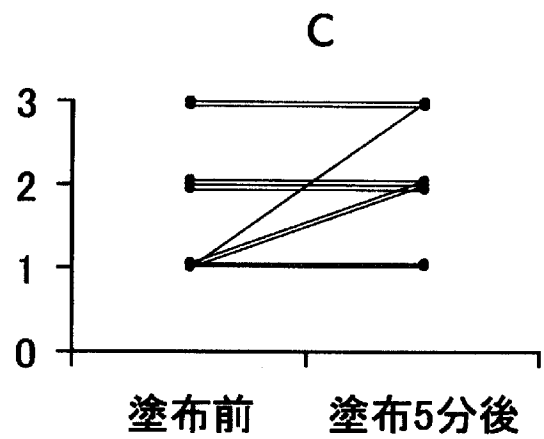
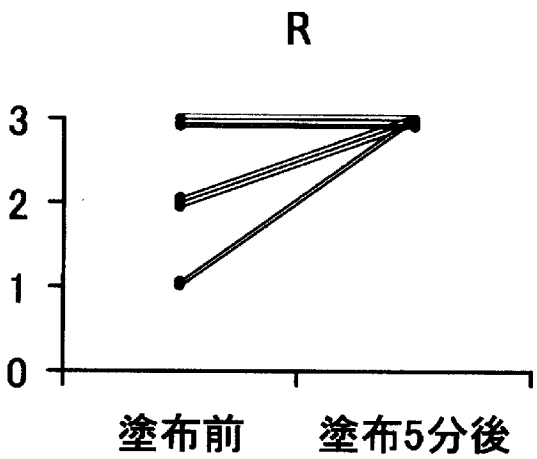
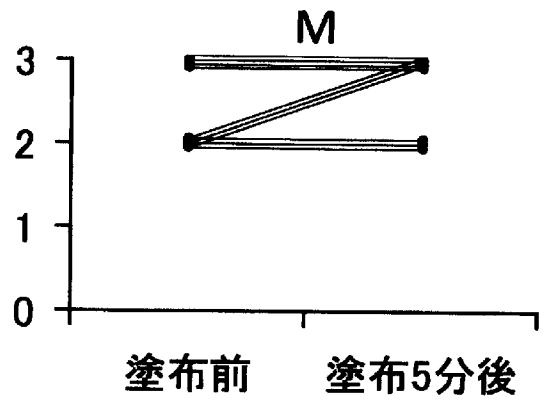
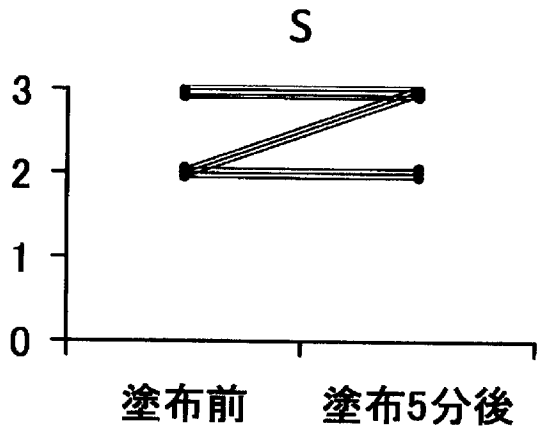
請求の範囲

- [請求項1] TRPV1作動剤を含み、外耳道に適用するように用いられる、嚙下障害の治療薬。
- [請求項2] カプサイシン化合物又はメントールを含み、外耳道に適用するように用いられる、嚙下障害の治療薬。
- [請求項3] 更に、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、項1又は2に記載の治療薬。
- [請求項4] 外耳道に1日1回～1週間に1回の頻度で反復適用される、請求項1～3に記載の治療薬。
- [請求項5] TRPV1作動剤を含み、外耳道に適用するように用いられる、嚙下性肺炎の予防薬。
- [請求項6] カプサイシン化合物又はメントールを含み、外耳道に適用するように用いられる、嚙下性肺炎の予防薬。

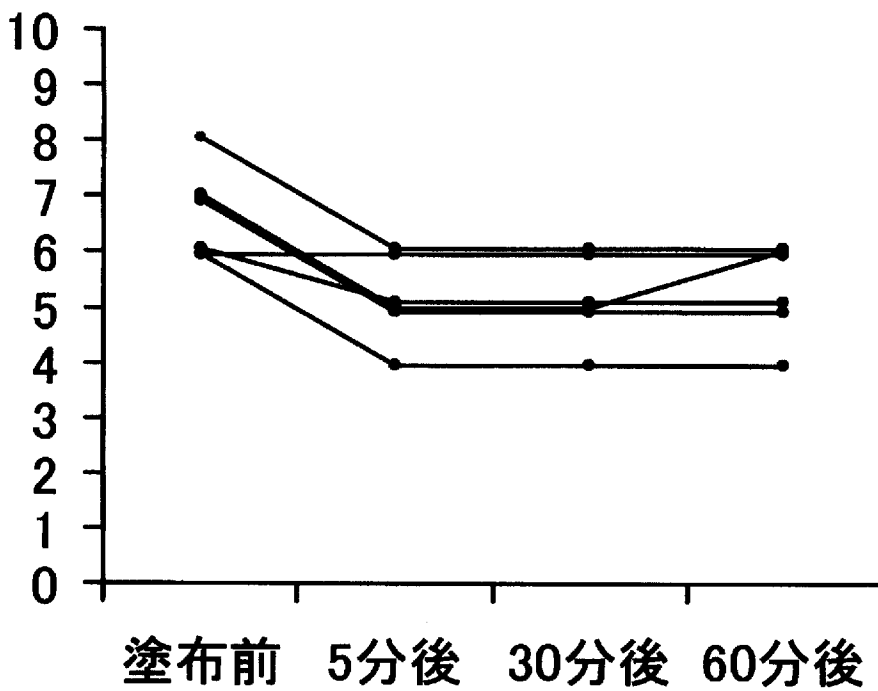
[図1]



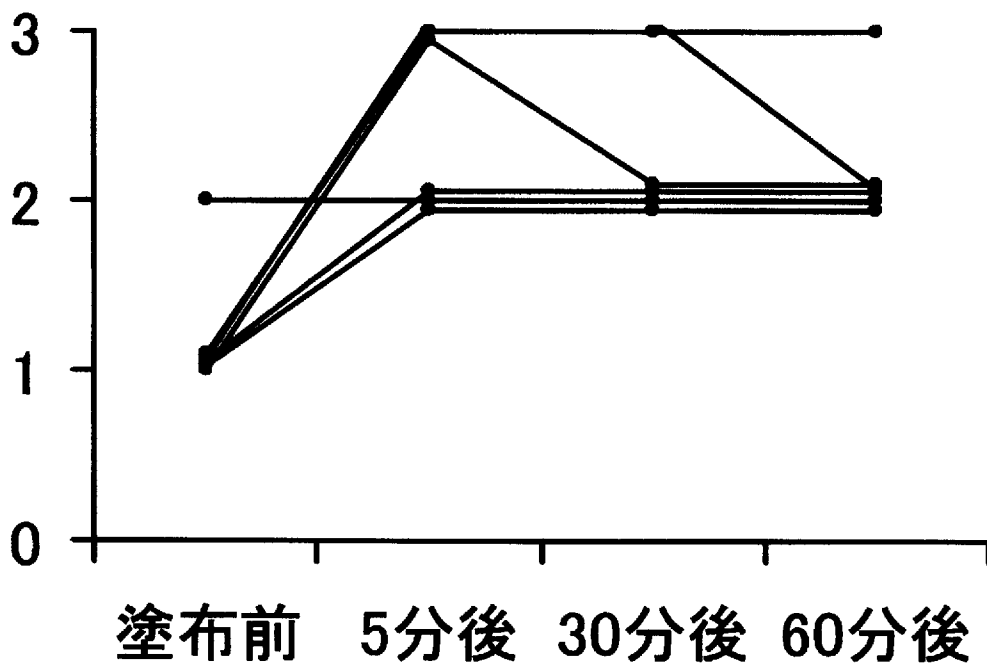
[図2]



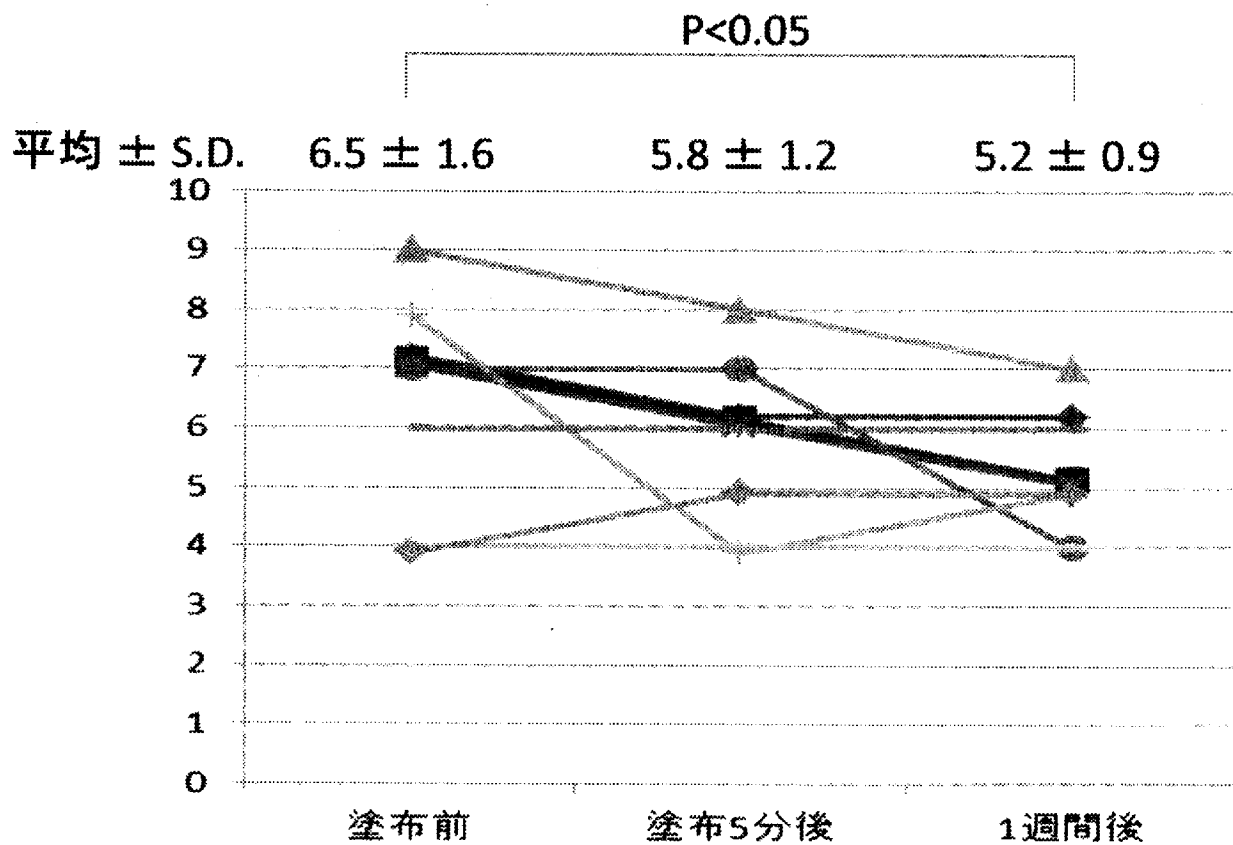
[図3]



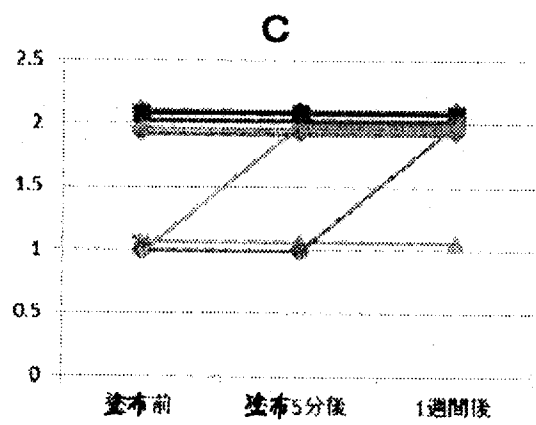
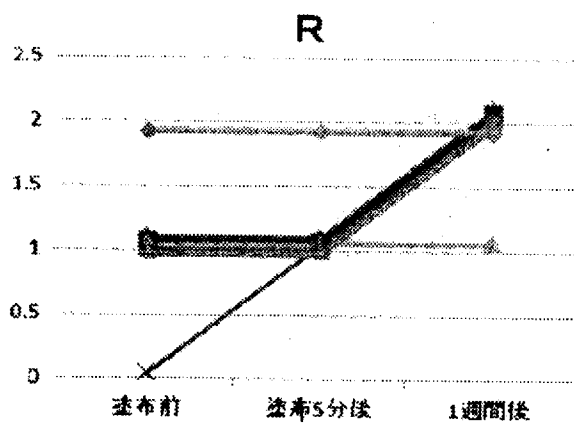
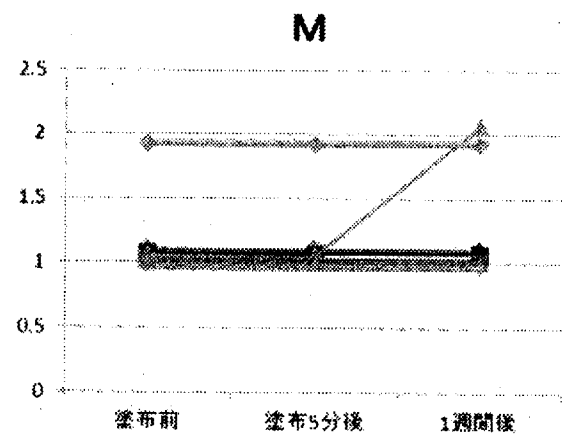
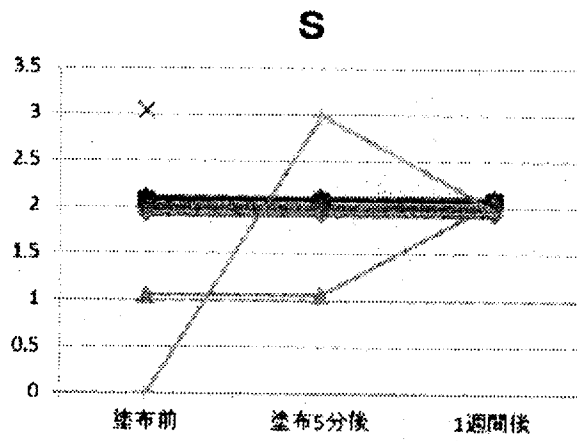
[図4]



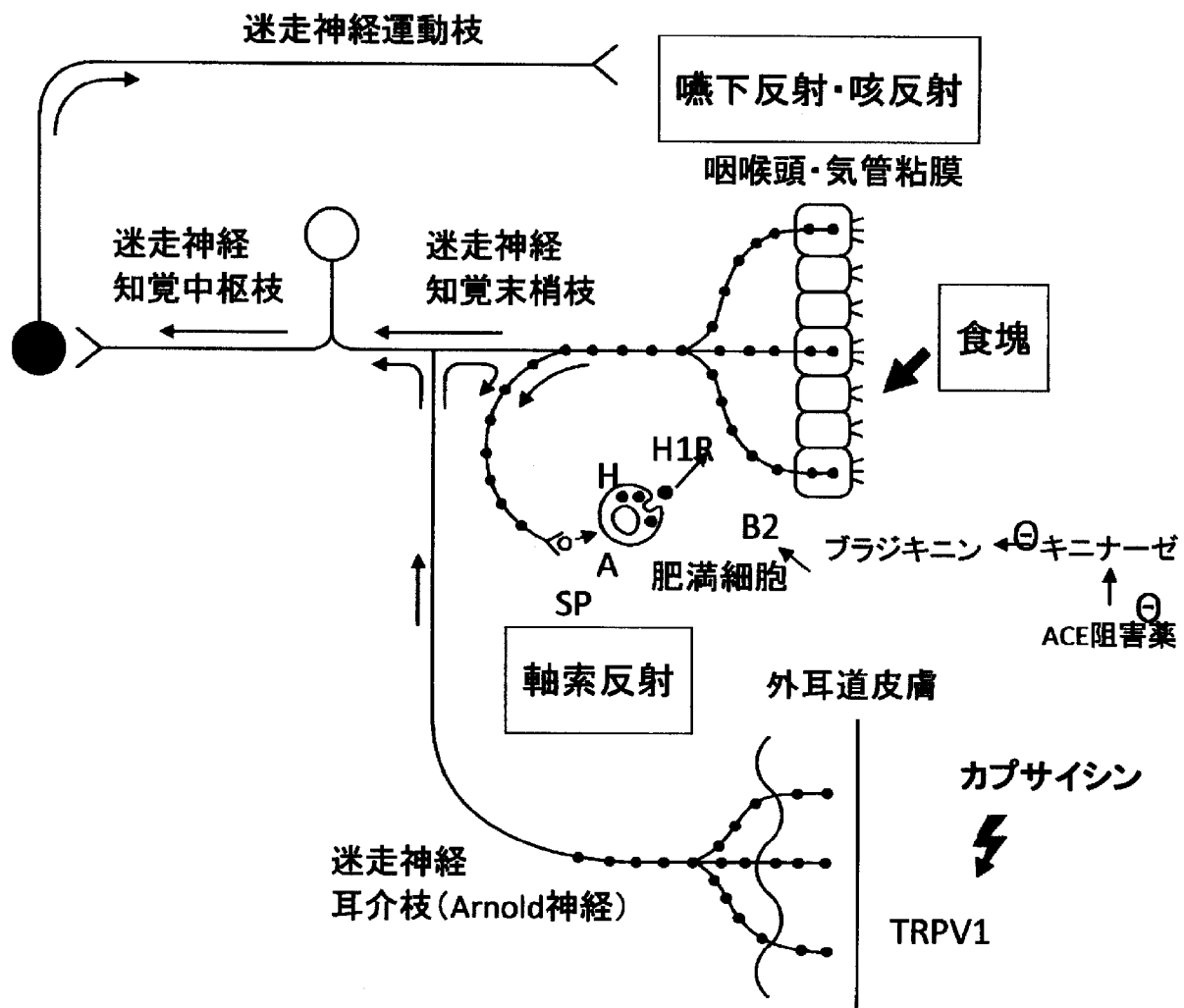
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/00(2006.01)i, A61K31/045(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K45/00, A61K31/045, A61K31/165, A61P1/00, A61P1/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/125717 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 08 November 2007 (08.11.2007), & US 2009/0281182 A1 & EP 2011494 A1	1-6
A	JP 2008-94743 A (Tohoku Techno Arch Co., Ltd.), 24 April 2008 (24.04.2008), (Family: none)	1-6
A	Masamitsu HYODO, 'Dai 112 Kai The Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan, Inc. Sokai Rinsho Seminar', "Enge Shogai no Byotai Shindan to Chiryo", Journal of Otolaryngology of Japan, 2012, vol.115, pages 767 to 772	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 July, 2014 (01.07.14)		Date of mailing of the international search report 15 July, 2014 (15.07.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061821

Claims 1 and 3 to 5 relate to a therapeutic agent for dysphagia or aspiration pneumonia comprising as an active ingredient a compound that is defined by the desired property "a TRPV1 agonist".

Although claims 1 and 3 to 5 include any compounds having the aforesaid property, nothing but capsaicin is disclosed under the provision of Article 5 of the PCT. Therefore, it appears that claims 1 and 3 to 5 are not supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT.

Therefore, the search was made on the relationship between capsaicin and dysphagia or aspiration pneumonia.

Also, the search was made on the relationship between TRPV1 agonism and dysphagia or aspiration pneumonia.

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/045(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/00, A61K31/045, A61K31/165, A61P1/00, A61P1/02</p>														
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年</p>														
<p>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）</p> <p>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2007/125717 A1 (味の素株式会社) 2007. 11. 08, & US 2009/0281182 A1 & EP 2011494 A1</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2008-94743 A (株式会社 東北テクノアーチ) 2008. 04. 24, (ファミリーなし)</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>兵頭政光, 「第112回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」 嚥下障害の病態診断と治療, 日耳鼻, 2012, vol. 115, p. 767-772</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2007/125717 A1 (味の素株式会社) 2007. 11. 08, & US 2009/0281182 A1 & EP 2011494 A1	1-6	A	JP 2008-94743 A (株式会社 東北テクノアーチ) 2008. 04. 24, (ファミリーなし)	1-6	A	兵頭政光, 「第112回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」 嚥下障害の病態診断と治療, 日耳鼻, 2012, vol. 115, p. 767-772	1-6
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	WO 2007/125717 A1 (味の素株式会社) 2007. 11. 08, & US 2009/0281182 A1 & EP 2011494 A1	1-6												
A	JP 2008-94743 A (株式会社 東北テクノアーチ) 2008. 04. 24, (ファミリーなし)	1-6												
A	兵頭政光, 「第112回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」 嚥下障害の病態診断と治療, 日耳鼻, 2012, vol. 115, p. 767-772	1-6												
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>01. 07. 2014</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>15. 07. 2014</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p>池上 京子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>4667</td> </tr> </table>	4C	4667										
4C	4667													

請求項1、3-5は、「TRPV1作動剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする嚔下障害又は嚔下性肺炎の治療薬に関するものである。そして請求項1、3-5はそのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、カプサイシンのみであり、PCT第6条の意味での明細書の裏付けを欠くものと認められる。

よって、調査は、カプサイシンと嚔下障害又は嚔下性肺炎との関係について行った。また、TRPV1作動と嚔下障害又は嚔下性肺炎との関係についても行った。