

(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  
2022年6月2日(02.06.2022)



(10) 国際公開番号  
**WO 2022/114122 A1**

- (51) 国際特許分類:  
A61K 45/00 (2006.01) A61P 29/02 (2006.01)  
A61K 31/47 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01) C12N 15/12 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/043375
- (22) 国際出願日: 2021年11月26日(26.11.2021)
- (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 2020-199206 2020年11月30日(30.11.2020) JP
- (71) 出願人:旭化成ファーマ株式会社(ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者:今井 陽介 (IMAI, Yosuke); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭

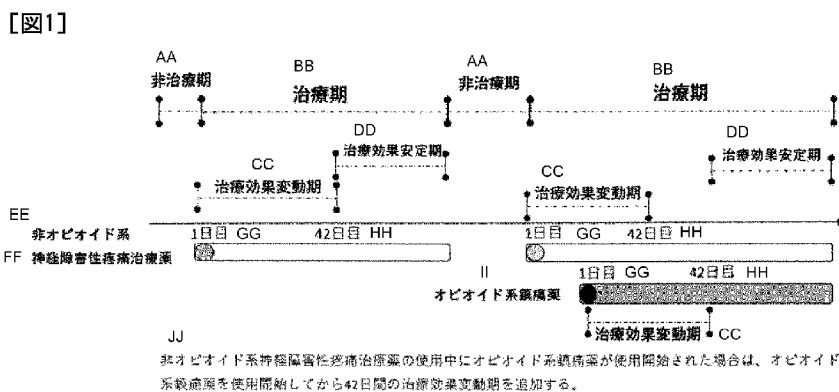
化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 山本光 (YAMAMOTO, Hikaru); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: MEDICINE FOR ALLEVIATING NEUROPATHIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経障害性疼痛を緩和させるための医薬



- AA Non-treatment phase  
BB Treatment phase  
CC Therapeutic effect fluctuation phase  
DD Therapeutic effect stabilization phase  
EE Non-opioid  
FF Neuropathic pain therapeutic agent  
GG Day 1  
HH Day 42  
II Opioid analgesic  
JJ When use of an opioid analgesic is begun while using a non-opioid neuropathic pain therapeutic, a 42-day therapeutic effect fluctuation phase is added, beginning from the start of use of the opioid analgesic.

(57) Abstract: The present invention provides a compound that attenuates the function of P2X7 receptors in order to treat human neuropathic pain.

(57) 要約: 本発明は、ヒト神経障害性疼痛を治療するために、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を提供する。

[続葉有]

WO 2022/114122 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

## 明 細 書

発明の名称：神経障害性疼痛を緩和させるための医薬

### 技術分野

[0001] 本発明は、神経障害性疼痛を緩和させるための医薬等に関する。

### 背景技術

[0002] 疼痛の分類には様々な方法があり、その1つが原因による分類であり、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分けられる。その他には、たとえば慢性痛と急性痛といった分類もある。そして、神経因性疼痛とは、神経障害が原因となり起こる痛みの総称である。

[0003] 一般的に、神経障害性疼痛は、「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義され、末梢神経から脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在する際に生じることが知られている（非特許文献1）。

[0004] 神経障害性疼痛は、神経損傷部位によって、末梢神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に大別され、その原因として、栄養代謝性、外傷性、虚血性、中毒性、遺伝性、感染症、圧迫／絞扼性、免疫性、腫瘍性、変性疾患などが知られている。

[0005] 神経障害性疼痛として、帯状疱疹後神経痛（Postherpetic Neuralgia；PHN）、外傷性後末梢神経障害性疼痛（Post-traumatic Peripheral Neuropathic Pain）、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain；DPNP）、三叉神経痛（Trigeminal Neuralgia；TGN）、脊髄損傷後疼痛（Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury）、化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛（Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain；CIPNP（CIPNと呼ばれることもある））が知られている（非特許文献1）

- 。
- [0006] 糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN) は、糖尿病患者に見られる種々の末梢神経障害の総称であり、インスリン作用の不足ないし慢性高血糖状態に起因する末梢神経障害である。糖尿病性末梢神経障害は、高血糖によって生じる末梢神経の代謝障害と血管障害を二大因子として発症すると考えられており、ポリオール代謝亢進による神経内ソルビトールの蓄積、蛋白糖化、フリーラジカル、神経栄養因子の異常、細血管障害による神経虚血説などの仮説が提唱されている (非特許文献2)。
- [0007] 神経障害性疼痛に対する薬物として、プレガバリン (Pregabalin) やガバペンチン (Gabapentin) が知られている (非特許文献3)。これらは、電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合することで、中枢性感作 (Central Sensitization) や侵害受容性伝達 (Nociceptive Transmission) の低下を引き起こす (非特許文献3)。
- [0008] また、神経障害性疼痛に対する薬物として、アミトリプチリン (Amitriptyline)、ノリトリプチリン (Nortriptyline)、デシプラミン (Desipramine) などの三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressant; TCA) が知られている (非特許文献3)。
- [0009] さらに、デュロキセチン (Duloxetine) やベンラファキシン (Venlafaxine) といったセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) も神経障害性疼痛における薬物療法のオプションとなり得る (非特許文献3)。
- [0010] その他、カプサイシン、及び、トラマドール (Tramadol) やタペンタドール (Tapentadol) といったオピオイドについても、その神経障害性疼痛における有用性が知られている (非特許文献3)。

- [0011] 一方、ATP受容体は、イオンチャネル内蔵型受容体（P2X）とGタンパク質共役型受容体（P2Y）に大別され、サブタイプがそれぞれ7種類（P2X1～P2X7）および8種類（P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11～P2Y14）が報告されている（非特許文献4）。
- [0012] P2X7受容体は、脊髄後角に存在するミクログリアなどに発現しており、その神経障害性疼痛との関与が報告されている。例えば、P2X7受容体欠失マウスへの神経結紮モデル試験において、機械刺激及び熱刺激に対する神経障害性の過敏症が完全に消失したことが報告されている（非特許文献5）。
- [0013] また、P2X7受容体は、疼痛に対する標的となり得ることも示唆されている（非特許文献6）。P2X7受容体拮抗薬に関する具体的な報告例は次の通りである（下記（1）～（4））。
- [0014] （1）ピログルタミン酸アミド誘導体であるP2X7受容体拮抗薬が、動物モデルにおいて、優れた活性を示したことが報告されている（非特許文献7）。
- [0015] （2）A438079塩酸塩であるP2X7受容体拮抗薬が機械刺激に対する過敏症の進展を抑制したことが報告されている（非特許文献8）。
- [0016] （3）N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide (A-740003; 選択的P2X7受容体拮抗薬) がラットにおける神経障害性疼痛を用量依存的に減じたこと等が報告されている（非特許文献9）。同文献において、A-740003は、作動薬刺激の細胞内カルシウム測定において、 $IC_{50}$ として、40 nM（ヒト由来細胞）及び18 nM（ラット由来細胞）を示したことも報告されている。
- [0017] （4）選択的ヒトP2X7受容体拮抗薬であるJNJ-47965567（30 mg/kg）は、アンフェタミン誘導の過敏症を緩和し、神経障害モデルラットにおいて、大きくはないが有意な有効性を示したことが報告されて

いる（非特許文献10）。

[0018] その他、P2X7受容体阻害作用を有し、疼痛等の治療に有用な医薬組成物（特許文献1）、P2X7受容体阻害作用を有する新規化合物（特許文献2）、複素環P2X7アンタゴニスト（特許文献3）、P2X7受容体アンタゴニスト及びアゴニスト（特許文献4）、P2X7受容体を介する種々の障害の治療におけるテトラヒドロキノリン誘導体の使用（特許文献5）が報告されている。

[0019] 一方、P2X7受容体ノックアウトマウスが骨癌性疼痛の影響を受けやすいことや、P2X7受容体拮抗薬であるA-438079は骨癌モデル動物において骨癌関連動作を緩和できなかったことも報告されている（非特許文献6）。

[0020] また、P2X7受容体をコードするヒトP2X7受容体遺伝子に変異を起こすことで、受容体輸送、ATP結合、チャネル機能やポア構造などのP2X7受容体の機能や発現が変化し、その結果、機能減弱型（Loss-Of-Function; LOF型）や機能亢進型（Gain-Of-Function; GOF型）フェノタイプを導くことが報告されており、また、P2X7受容体遺伝子の変異がヒトにおける疼痛感受性に関与している可能性も指摘されている（非特許文献11）。

[0021] 具体的には、P2X7受容体遺伝子について、多くの一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism; SNP）が報告されている（非特許文献13～16）。代表的な一塩基多型として、例えば、下記（1）～（4）を挙げるができる

[0022] （1）rs208294（H155Y）

機能亢進型の一塩基多型である（非特許文献13）。P2X7受容体遺伝子の489番目の「C」が「T」に変異することで多型は起こり得る（非特許文献14）。マイナーアレル頻度（Minor Allele Frequency; MAF）値が「0.439」であることが報告されている（非特許文献15）。

[0023] (2) rs7958311 (R270H)

機能減弱型の一塩基多型である（非特許文献13）。P2X7受容体遺伝子の853番目の「G」が「A」に変異することで多型は起こり得る（非特許文献14）。マイナーアレル頻度（Minor Allele Frequency; MAF）値が「0.255」であることが報告されている（非特許文献15）。

[0024] (3) rs1718119 (A348T)

機能亢進型の一塩基多型である（非特許文献13）。P2X7受容体遺伝子の1068番目の「G」が「A」に変異することで多型は起こり得る（非特許文献14）。マイナーアレル頻度（Minor Allele Frequency; MAF）値が「0.400」であることが報告されている（非特許文献15）。

[0025] (4) rs3751143 (E496A)

機能減弱型の一塩基多型である（非特許文献13）。P2X7受容体遺伝子の1513番目の「A」が「C」に変異することで多型は起こり得る（非特許文献14）。マイナーアレル頻度（Minor Allele Frequency; MAF）値が「0.175」であることが報告されている（非特許文献15）。

[0026] さらに、女性患者における糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）において、H155Y及びA348T（いずれも機能亢進型の一塩基多型）の存在が強い疼痛と相関していることを報告している（特許文献13）。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0027] 特許文献1：特開2019-182865

特許文献2：特開2019-182806

特許文献3：特表2020-518555

特許文献4：特開2018-162269

特許文献5：特表2020-514371

特許文献6：国際公開2014-192698

### 非特許文献

[0028] 非特許文献1：神経障害性疼痛薬物治療ガイドライン 改訂第2版（2016年7月30日 第2版第2刷発行）

非特許文献2：糖尿病性神経障害—基礎から臨床のすべて（2013年3月28日 初版第1刷発行）

非特許文献3：「Treatments for neuropathic pain」Clinical Pharmacist (2017), Vol. 9, No. 12

非特許文献4：生化学（2009）、第81巻、第10号、pp884～890

非特許文献5：Pain (2005), Vol. 114, No. 3, pp386～396

非特許文献6：Pain (2011), Vol. 152, No. 8, pp1766～1776

非特許文献7：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, Vol. 20, pp5080～5084

非特許文献8：Neuroscience Letters 2011, Vol. 504, pp57～61

非特許文献9：The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics 2006, Vol. 319, pp1376～1385

非特許文献10：Br J Pharmacol. 2013, Vol. 170, pp624～640

非特許文献11：Pain, 2018, Vol. 159, pp1064～1073

非特許文献12：Frontiers in Pharmacology, 2

018, Vol. 9, Article 52, pp1~31

非特許文献13: Molecular Pain 2014, 10:37, pp1~11

非特許文献14: Purinergic Signal. 2009, Vol. 5, No. 2, pp257~262

非特許文献15: The FASEB Journal 2010, Vol. 24, 2916~2927

非特許文献16: Nat Med 2013, Vol. 18, pp595~599

非特許文献17: 糖尿病性神経障害 基礎から臨床のすべて (初版第1刷発行) 2013年、pp2~4 株式会社 中山書店

非特許文献18: 神経障害性疼痛治療薬の臨床評価に関するガイドライン(案)、2020、厚生労働省 医薬・生活衛生局

非特許文献19: 日臨麻会誌 2009, Vol. 29, No. 1, pp35~42

非特許文献20: 臨床神経学 2009 49巻4号 pp149~157

非特許文献21: ファルマシア 2012 Vol. 48, No. 8 761~766

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0029] 本発明の課題は、神経障害性疼痛を緩和させるための医薬等を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0030] 本発明の医薬の一態様は、P2X7受容体(ヒトP2X7受容体)の機能を減弱させる[P2X7受容体阻害作用(拮抗作用)を有する]化合物[P2X7受容体阻害(拮抗)性化合物、P2X7受容体阻害(拮抗)剤、P2X7受容体阻害(拮抗)薬]を有効成分として含有する、糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropath

ic Pain; DPNP)等を緩和(改善、治療)させるための医薬、であることを特徴とする。本発明の医薬の別の態様は、P2X7受容体の機能が亢進している患者に投与される、神経障害性疼痛を緩和させるための医薬、であることを特徴とする。

[0031] すなわち、本発明は、以下の発明等に関する。

[1] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を有効成分として含有する、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP)及びヒト術後疼痛(Post Surgical Pain; PSP)から選択された少なくとも1種の神経障害性疼痛(特に、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛)を緩和させる(又は治療する)ための医薬。

[1-2] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を有効成分として含有する、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP)を緩和させる(又は治療する)ための医薬。

[1-3] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を有効成分として含有する、ヒト術後疼痛(Post Surgical Pain; PSP)を緩和させる(又は治療する)ための医薬。

[0032] [2] P2X7受容体が、中枢(中枢神経系)に存在する、前記[1]～[1-3]のいずれかに記載の医薬。

[0033] [3] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、中枢(中枢神経系)に移行(到達)する(又は可能である)、前記[1]～[2]のいずれかに記載の医薬。

なお、上記[1]～[2]のように引用する項番号が範囲で示され、その範囲内に[1-2]等の枝番号を有する項が配置されている場合には、[1-2]等の枝番号を有する項も引用されることを意味する。以下においても同様である。

[0034] [4] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、前記特許文献5(特表2

020-514371)に記載の化合物、例えば、下記のいずれの化合物及びその塩から選択された少なくとも1種である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

(5S, 8S) - N - (2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンジル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物1)

(5S, 8S) - N - (2-クロロ-4, 6-ジフルオロベンジル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物2)

(5S, 8S) - N - (2, 4-ジクロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンジル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物3)

(5S, 8S) - N - ((R) - 1 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物4)

(5S, 8S) - N - ((3, 5-ジクロロピリジン-2-イル)メチル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物5)

(5S, 8S) - N - ((R) - 1 - (2, 4-ジクロロフェニル)エチル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物6)

(5S, 8S) - N - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物7)

(5S, 8S) - N - (2-クロロ-3, 4-ジフルオロベンジル) - 5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。(化合物8)

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。(化合物9)

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。(化合物10)

[4 - 2] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド(化合物1)又はその塩である、前記[1]~ [3]のいずれかに記載の医薬。

[0035] [4 - 3] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド(化合物2)又はその塩である、前記[1]~ [3]のいずれかに記載の医薬。

[4 - 4] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド(化合物3)又はその塩である、前記[1]~ [3]のいずれかに記載の医薬。

[4 - 5] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、(5 S, 8 S) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド(化合物4)又はその塩である、前記[1]~ [3]のいずれかに記載の医薬。

[4 - 6] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、(5 S, 8 S) - N - ((3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 8

ーヒドロキシー8ー（ヒドロキシメチル）ー5, 6, 7, 8ーテトラヒドロキノリンー5ーカルボキサミド（化合物5）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[4-7] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、（5S, 8S）-N-（（R）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）エチル）-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-（ヒドロキシメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンー5-カルボキサミド（化合物6）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[4-8] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、（5S, 8S）-N-（2-クロロ-4-フルオロベンジル）-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-（ヒドロキシメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンー5-カルボキサミド（化合物7）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[4-9] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、（5S, 8S）-N-（2-クロロ-3, 4-ジフルオロベンジル）-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-（ヒドロキシメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンー5-カルボキサミド（化合物8）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[4-10] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、（5S, 8S）-N-（2, 4-ジクロロ-3-フルオロベンジル）-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-（ヒドロキシメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンー5-カルボキサミド（化合物9）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[4-11] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、（5S, 8S）-N-（2, 4-ジクロロベンジル）-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-（ヒドロキシメチル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンー5-カルボキサミド（化合物10）又はその塩である、前記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬。

[5] P2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者（特に、P2X7受容体機能亢進型患者）に投与するためのものである、前記[1]～[4-11]のいずれかに記載の医薬。

[0036] [6] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物〔又は当該化合物を（有効成分として）含有する医薬〕を、ヒト〔又は患者、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）及び術後疼痛（Post Surgical Pain; PSP）から選択された少なくとも1種の神経障害性疼痛（特に、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛）を伴うヒト（又は患者）〕に投与し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）及び術後疼痛（Post Surgical Pain; PSP）から選択された少なくとも1種の神経障害性疼痛（特に、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛）を緩和又は治療する方法。

[6-2] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物〔又は当該化合物を（有効成分として）含有する医薬〕を、ヒト〔又は患者、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）を伴うヒト（又は患者）〕に投与し、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）を緩和又は治療する方法。

[6-3] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物〔又は当該化合物を（有効成分として）含有する医薬〕を、ヒト〔又は患者、術後疼痛（Post Surgical Pain; PSP）を伴うヒト（又は患者）〕に投与し、術後疼痛（Post Surgical Pain; PSP）を緩和又は治療する方法。

[0037] [7] P2X7受容体が、中枢（中枢神経系）に存在する、前記[6]～[6-3]のいずれか記載の方法。

[0038] [8] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、中枢（中枢神経系）に移行（到達）する（又は可能である）、前記[6]～[7]のいずれかに記載

の方法。

[0039] [9] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、前記特許文献 5（特表 2020-514371）に記載の化合物、例えば、下記のいずれの化合物及びその塩から選択された少なくとも 1 種である、前記 [6] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 1)

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 2)

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 3)

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 4)

(5 S, 8 S) - N - ( (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 5)

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 6)

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 (化合物 7)

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロベンジル) - 5

－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド。（化合物8）

（5S，8S）－N－（2，4－ジクロロ－3－フルオロベンジル）－5－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド。（化合物9）

（5S，8S）－N－（2，4－ジクロロベンジル）－5－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド。（化合物10）

[0040] [10] ヒト（患者）が、P2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者（特に、P2X7受容体機能亢進型患者）である、前記[6]～[9]のいずれかに記載の方法。

[0041] [11] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を、中枢（中枢神経系）に移行（到達）させて、神経障害性疼痛を緩和又は治療する、前記[6]～[10]のいずれかに記載の方法。

[0042] [12] P2X7受容体機能亢進型患者に投与される、ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬。

[0043] [13] ヒト神経障害性疼痛が、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain；DPNP）である、前記[12]に記載の医薬。

[0044] [14] ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬が、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物（医薬）及び同化合物（医薬）とは異なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物（医薬）から選択された少なくとも1種の化合物（医薬）である、前記[12]又は[13]に記載の医薬。

[0045] [15] ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬〔又は化合物、ヒト神経障害性疼痛薬（治療薬）〕を、P2X7受容体機能亢進型患者に投与し、ヒト神経障害性疼痛を緩和又は治療する方法。

[0046] [16] ヒト神経障害性疼痛が、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain；DPNP）

P)である、前記[15]に記載の方法。

[0047] [17] ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬が、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物(医薬)及び同化合物(医薬)とは異なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物(医薬)から選択された少なくとも1種の化合物(医薬)である、前記[15]又は[16]記載の方法。

### 発明の効果

[0048] 本発明によれば、ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬、ヒト神経障害性疼痛の緩和方法及び治療方法などが提供される。

### 図面の簡単な説明

[0049] [図1]図1は、実施例5において、疼痛スコアの分類(タイプ)を説明するための図である。

### 発明を実施するための形態

[0050] 以下、本発明を具体的な実施の形態に即して詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施の形態に束縛されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、任意の形態で実施することが可能である。

#### [0051] 1. 態様1

[0052] 本発明の医薬の一態様は、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を有効成分として含有する、糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropathic Pain;DPNP)等を緩和させるための医薬、である。

[0053] 本発明の治療方法の一態様は、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropathic Pain;DPNP)患者等に投与することを特徴とする、糖尿病性末梢神経障害性疼痛等の治療方法、である。

[0054] 本発明の緩和方法の一態様は、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物を糖尿病性末梢神経障害性疼痛(Diabetic Peripheral Neuropathic Pain;DPNP)患者等に投与することを特徴とする、糖尿病性末梢神経障害性疼痛等の緩和方法である。

本発明の一態様は、患者における神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における糖尿病性末梢神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における術後疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における糖尿病性末梢神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用であって、前記患者がP2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者である、使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における糖尿病性末梢神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用であって、前記患者がP2X7受容体機能亢進型患者である、使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における術後疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用であって、前記患者がP2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者である、使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における術後疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用であって、前記患者がP2X7受容体機能亢進型患者である、使用を提供する。

本発明の一態様は、患者における糖尿病性末梢神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物の使用であって、前記患者がP2X7受容体機能亢進型患者であり、前記P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が(5S, 8S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキ

シメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド  
又はその薬学的に許容される塩である、使用を提供する。

[0055] (1) P 2 X 7 受容体

[0056] 本発明において、P 2 X 7 受容体は、細胞外ヌクレオチド（例：アデノシン三リン酸；ATP）によって活性化されるP 2 X イオンチャネル型受容体ファミリーに属し、その活性化に高濃度の細胞外ヌクレオチド（具体的には、0.1～1 mM程度）を必要とする、非選択的カチオンチャネルである限り、特に限定されない（特許文献5、非特許文献4）。

[0057] 本発明に係るP 2 X 7 受容体の由来も、特に限定されず、例えば、マウスやヒトであり得るが、ヒト由来のP 2 X 7 受容体が好適に用いられる。ヒト由来のP 2 X 7 受容体として、例えば、GenBankアクセッション番号Y09561で挙げるができる。具体的には、本発明に係るP 2 X 7 受容体として、配列表の配列番号2に記載のP 2 X 7 受容体を挙げることができ、本発明に係るP 2 X 7 受容体をコードする遺伝子として、配列表の配列番号1に記載のP 2 X 7 受容体遺伝子を好ましく例示できる。

[0058] P 2 X 7 受容体をコードするP 2 X 7 受容体遺伝子において、多くの一塩基多型が観察されている（非特許文献13～16）。野生型のP 2 X 7 受容体遺伝子のみならず自然界で観察される変異型のP 2 X 7 受容体遺伝子がコードするP 2 X 7 受容体も本発明に係るP 2 X 7 受容体に包含される。

[0059] 本発明に係るP 2 X 7 受容体が生体において発現する組織又は細胞も特に限定されず、例えば、末梢では、マクロファージや単球、中枢神経系（Central Nervous System；CNS）では、ミクログリアやアストロサイトなどグリア細胞に存在するものであってもよい（特許文献5、非特許文献11）。一般的に、痛みは、侵害受容器（神経細胞一次ニューロン）→脊髄後角（二次ニューロン）→視床（三次ニューロン）→大脳皮質へ向かう経路をたどることから、本発明に係るP 2 X 7 受容体は、中枢（又は中枢神経系、例えば、脳、脊髄）に存在するもの（例えば、脊髄後角又はその近傍に存在するグリア細胞におけるP 2 X 7 受容体）であることが好ま

しい。

[0060] (2) 有効成分 (P2X7 受容体の機能を減弱させる化合物)

[0061] 前述の通り、P2X7 受容体は、脊髄後角に存在するミクログリアなどに発現しており、その神経障害性疼痛との関与が報告されている。例えば、P2X7 受容体欠失マウスへの神経結紮モデル試験において、機械刺激及び熱刺激に対する神経障害性の過敏症が完全に消失したことが報告されている（非特許文献5）。また、P2X7 受容体は、疼痛に対する標的となり得ることも示唆されている（非特許文献6）。

[0062] そのため、P2X7 受容体の機能を減弱させる化合物は、特に、中枢（又は中枢神経系、例えば、脳、脊髄）に移行（到達）する〔又は移行（到達）可能な〕ものであってもよい。

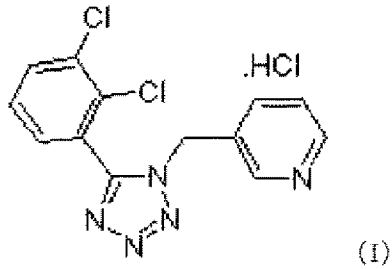
[0063] さらに、本発明に係る糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; DPNP）患者において、機能亢進型（Gain-Of-Function; GOF型）のP2X7 受容体遺伝子ハプロタイプを両染色体上に持つ患者（以降、GOF型ディプロタイプの糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者（GOF型糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者）と称することもある）と機能減弱型（Loss-Of-Function; LOF型）のP2X7 受容体遺伝子ハプロタイプを片方もしくは両方の染色体上に持つ患者（ただし、片方の染色体のみLOF型ハプロタイプを示す場合にはもう片方の染色体は標準型ハプロタイプであること；以降、LOF型ディプロタイプの糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者（LOF型糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者）と称することもある）を、疼痛の度合いの観点から比較した結果、意外にも、LOF型糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者の疼痛は、GOF型糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者の疼痛と比べて顕著に低下していることを見出した（本実施例5）。この結果は、糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者において発現しているP2X7 受容体の機能を薬学的に減弱させることで、その疼痛が緩和することを強く示唆していると本発明者らは考察する。

- [0064] 以上のことから、本発明における有効成分は、「P2X7受容体の機能を減弱させる」化合物であって、その適用により神経障害性疼痛が緩和されることが達成される限りにおいて、特に限定されない。
- [0065] 一般的に、P2X7受容体は、細胞外の持続的な高濃度ATPによって活性化され、900Da程度の物質、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、カリウムイオンなどのカチオンの流入を促す非選択的なポア構造が形成されることが知られている（非特許文献12）。従って、このようなATPによる活性化や続く非選択的なポア構造形成を抑制又は防止することも、「P2X7受容体の機能を減弱させる」の一態様として考えられる。
- [0066] また、P2X7受容体は多くの細胞種の表面、特に炎症プロセスや免疫プロセスに関与することが知られている細胞種の表面に発現している（特許文献5）。例えば、細胞外に存在するATPによってP2X7受容体が活性化されると、IL-1 $\beta$ やIL-18の遊離、巨細胞の形成、脱顆粒およびL-セレクチンの脱落が起こることから（特許文献5）、これらの一連の反応の少なくとも一部を抑制又は防止することも、「P2X7受容体の機能を減弱させる」の一態様として考えられる。
- [0067] 一方、P2X7受容体と同様にP2Xイオンチャネル型受容体ファミリーに属するP2X3等の受容体に対するアンチセンスオリゴやsiRNAによってアロディニアなどの疼痛行動が抑制されることも報告されている（非特許文献4）。従って、P2X7受容体の発現を抑制又は防止することも、「P2X7受容体の機能を減弱させる」の一態様として考えられる。
- [0068] ここで、P2X7受容体にアンタゴニストとして作用する化合物は、高濃度ATPによるP2X7受容体の活性化やその後のカスケード反応を抑制又は防止し得ることから、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物として好適に用い得る（非特許文献7～10、特許文献1～5）。
- [0069] P2X7受容体の機能を減弱させる化合物は、P2X7受容体に対して選択的〔選択的P2X7受容体阻害（拮抗）剤、選択的P2X7受容体阻害（拮抗）薬〕であってもよい。

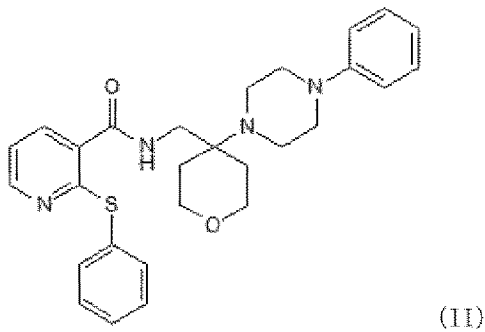
- [0070] ここで、「P2X7受容体の機能を減弱させる化合物」の分子種については、特に限定されず、低分子化合物、ペプチド、抗体などを例示することができる。
- [0071] P2X7受容体は、末梢組織及び中枢神経系においてその発現が認められることから（特許文献5、非特許文献11）、組織浸潤性の高い化合物であることが好ましい。とりわけ、中枢神経系に存在するP2X7受容体に作用させる場合には、「P2X7受容体の機能を減弱させる化合物」は、循環血液からさらに中枢神経系に移行するためのバリアである血液脳関門を通過する化合物であることが好ましい。
- [0072] このように末梢神経系及び中枢神経系に存在するP2X7受容体の機能を減弱させる化合物の分子種として、低分子化合物を例示することができる。低分子化合物として、800程度以下の分子量を示す低分子化合物を例示でき、上限は、好ましくは、600以下、500以下、450以下、下限は特に限定されないが、10以上、50以上、100以上を例示できる。最も好ましくは100～450程度の分子量を示す低分子化合物を挙げることができる。なお、一般的には、分子量450以下の化合物であれば、血液脳関門での受動浸透が期待される（非特許文献21）。また、化合物が低分子量であり、かつ、 $cLogP$ （オクタノール／水分配計数の常用対数値）が3以下の適度な脂溶性をもつことが、消化管膜障壁の透過に重要であるばかりでなく、血液脳関門の最適化につながるということが報告されている（非特許文献21）。
- [0073] より具体的には、「P2X7受容体の機能を減弱させる低分子化合物」として、1）ピログルタミン酸アミド誘導体（非特許文献7）、2）下記式（I）で表される化合物（非特許文献8）、3）N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide（非特許文献9）、4）下記式（II）で表される化合物（JNJ 47965567；非特許文献10）などの、P2X7受容

体拮抗性の低分子化合物を好ましく例示できる。

[0074] [化1]



[0075] [化2]



[0076] 特許文献5に記載の化合物は、インビトロ (*in vitro*) における P2X7 受容体阻害活性を有すること等から、P2X7 受容体の機能を減弱させる化合物としてさらに好ましく例示される。具体的には以下の化合物又はその塩が例示される。

(5S, 8S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。(化合物1)

(5S, 8S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。(化合物2)

(5S, 8S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。(化合物3)

(5 S, 8 S) - N - ( ( R ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 4 )

(5 S, 8 S) - N - ( ( 3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 5 )

(5 S, 8 S) - N - ( ( R ) - 1 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) エチル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 6 )

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 7 )

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 8 )

(5 S, 8 S) - N - ( 2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 9 )

(5 S, 8 S) - N - ( 2, 4 - ジクロロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。 ( 化合物 10 )

化合物の塩は、薬学的に許容される塩が好ましい。本発明の化合物の塩は、医薬として用いるため薬学的に許容されるものであることが理解されよう。適切な薬学的に許容される塩としては、当業者には明らかであろうが、例えば、J. Pharm. Sci., 66, 1~19, 1977に記載された塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸などの無機酸と形成された酸付加塩、或いは、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオ

ロ酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸などの有機酸と形成された酸付加塩が例示される。

[0077] 本発明者らは、特許文献5に記載の化合物の中でも、化合物7又は化合物10は、血中並びに脳及び脊髄への十分な移行性を示す低分子化合物であることを突き止めた（実施例1、7）。従って、化合物7又は化合物10、さらには、これら化合物と類似の化合物及びこれらの塩（例えば、前記化合物1～6、8、9及びその塩等の特許文献5に記載の化合物）は、ヒトの血中に存在する免疫細胞（例：マクロファージ）や中枢神経系組織・細胞（例：ミクログリア、アストロサイト）への暴露を十分に示し得る化合物であると本発明者らは考える。

[0078] 以上のことから、化合物7若しくは化合物10又はそれらの塩をP2X7受容体の機能を減弱させる化合物として最も好ましく例示することができる。また、化合物7をP2X7受容体の機能を減弱させる化合物として最も好ましく例示することができる。さらに、化合物10をP2X7受容体の機能を減弱させる化合物として最も好ましく例示することができる。

[0079] なお、ある化合物がP2X7受容体の機能を減弱させるか否かは、慣用の*in vitro*試験法を用いて確認され得る。

[0080] 例えば、P2X7受容体を安定発現させた細胞において、Ca<sup>2+</sup>感度の高い蛍光指示薬を用い、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化を測定することにより、P2X7受容体の機能を測定することができ、同化合物をこのアッセイ系に添加することによる同機能に与える影響を評価することによって、同化合物がヒトP2X7受容体の機能を減弱させるか否か等を確認することができる（特許文献5）。ここで、Ca<sup>2+</sup>蛍光指示薬として、例えば、Fluo4やFura2などを好適に例示できる。

[0081] あるいは、P2X7受容体を安定発現させた細胞に核酸蛍光染色試薬YO-PRO-1を取り込ませるアッセイ系を、共に又は代わりに用いることもできる。

- [0082] 同細胞においてP2X7受容体を活性化させる手段も特に限定されず、例えば、BzATP刺激を好ましく例示できる。
- [0083] (3) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛等
- [0084] (3-1) 神経障害性疼痛
- [0085] 一般的に、神経障害性疼痛は、「体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛」と定義され、抹消神経から脳に至るまでの侵害情報伝達経路のいずれかに病変や疾患が存在する際に生じることが知られている（非特許文献1）。
- [0086] また、一般的に、侵害受容性疼痛は、「神経組織以外の生体組織に対する実質的ないしは潜在的な障害によって、侵害受容器が興奮して起こる疼痛」と定義される（非特許文献1）。
- [0087] 痛みを伴う疾患は、このように侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に大別されるが、神経組織内の炎症が侵害受容器を興奮させ痛みを引き起こしたりすることもあるため、両病態は混在し得る概念である（非特許文献1）。実際、神経障害性疼痛に類型される術後疼痛（Post Surgical Pain；PSP）は、神経障害性と侵害受容性の要素を併せた疼痛と理解されており、このような混合性疼痛（Mixed Pain）も本発明に係る神経障害性疼痛に包含される。
- [0088] 神経障害性疼痛は、神経損傷部位によって、末梢神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に大別され、その原因として、栄養代謝性、外傷性、虚血性、中毒性、遺伝性、感染症、圧迫／絞扼性、免疫性、腫瘍性、変性疾患などが知られているが、本発明に係る神経障害性疼痛は、末梢と中枢の区別なく、その原因も特に限定されない。神経障害性疼痛の好ましい例として、末梢神経障害性疼痛が例示される。
- [0089] 本発明に係る神経障害性疼痛として、帯状疱疹後神経痛（Postherpetic Neuralgia；PHN）、外傷性後末梢神経障害性疼痛（Post-traumatic Peripheral Neuropathic Pain）、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Pe

ripheral Neuropathic Pain; DPNP)、三叉神経痛 (Trigeminal Neuralgia; TGN)、脊髄損傷後疼痛 (Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury)、化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain; CIPNP (CIPNと呼ばれることもある))、術後疼痛 (Post Surgical Pain; PSP) を挙げることができる。神経障害性疼痛の好ましい例として、DPNP又はPSPが例示される。

[0090] 帯状疱疹は、一般的に、主に成人に発症されるウイルス性疾患であり、何らかの原因で体の免疫力が低下した際、神経節に潜んでいた水痘・帯状疱疹 (HZ) ウイルスが活性化し、末梢神経の走行に沿って痛みと発疹 (紅斑や水疱等) を引き起こす疾患として知られている。帯状疱疹の主な症状は痛みと皮疹である。痛みは、HZウイルスによっておかされた神経の走行に沿って認められ、耐えがたい痛み、ピリピリする様な痛み、焼ける様な痛み、針で刺される様な痛み、締めつけられる様な痛み、などと表現されることが多い。皮疹が消失した後、数カ月から数年間又はそれ以上にわたって、痛みが続く場合があり、この神経痛はHZウイルスによって神経が大きなダメージを受け変性した結果生じると考えられており、帯状疱疹後神経痛 (PHN) と称される。

[0091] (3-2) 神経障害性疼痛の診断

[0092] 神経障害性疼痛の評価・診断方法に関する既存のガイドラインとして、欧州神経学会 (EFNS) と国際疼痛学会 (IASP) のガイドラインがあり、IASPの神経障害性疼痛分科会 (NeuPSIG) が作成した診断アルゴリズム (Grading system) が推奨されている (非特許文献1)。神経障害を引き起こす病変や疾患に関わらず、同一の診断アルゴリズムに沿って評価・診断する方法が提唱されており、神経障害性疼痛の診断に関する現在の国際標準として広く用いられている (非特許文献1)。

[0093] 神経障害性疼痛を説明する神経病変あるいは疾患を評価するための検査に

は、画像検査（MRI、CT）、神経生理学的検査（神経伝道検査、三叉神経反射、レーザー誘発電位（LEPs）など）、角膜共焦点顕微鏡（CCM）、皮膚生検などがある（非特許文献1）。

[0094] 一般的に、神経障害性疼痛は、侵害受容性疼痛と異なった特徴的な痛みを呈する。障害された神経支配領域に一致した部位に、自発的な痛み（持続的もしくは間欠的）や刺激によって誘発される痛み（アロディニア、痛覚過敏）があり、神経が障害されることにより生じる様々な感覚の異常を合併する点が特徴的である（非特許文献1）。

[0095] 診断の補助として、各種のスクリーニングツール（ID Pain, NPQ, pain DETECT, LANSS, DN4）が知られている（非特許文献1）。

[0096] (3-3) 神経障害性疼痛の強さの評価

[0097] 本発明において、神経障害性疼痛の強さを評価する方法は特に限定されないが、例えば、VAS（Visual Analog Scale）、NRS（Numeric Rating Scale）を好適に例示できる（非特許文献18～19）。

[0098] 一般的には、NRSは、痛みを0から10の11段階に分け、痛みが全くないのを0、考えられるなかで最悪の痛みを10として、痛みの点数を問うものであり、VASは、100mmの線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、患者の痛みの程度を表すところに印を付けてもらうものである。このような患者の主観に基づく評価であってもよく、例えば、知覚や痛覚を定量又は分析する装置（例：Pain Vision PS-2100；ニプロ社製）を用いた方法であってもよい（非特許文献19）。

[0099] 痛みは主観的なものであるので、患者自ら伝えた痛みを評価することが標準的な方法であるが、患者の代わりに医療従事者が患者の痛みの強さを評価してもよい（STAS-J）。なお、MMSEが18程度以上の軽度な認知機能低下患者においては、VASやNRSが好ましく用いられ、MMSEが10～17点の中等度な認知機能低下患者では、NRSが好ましく用いられ

る（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010年度版 2. 痛みの包括的評価）。

[0100] (3-4) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛

[0101] 糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN) は、糖尿病患者に見られる種々の末梢神経障害の総称であり、インスリン作用の不足ないし慢性高血糖状態に起因する末梢神経障害である。糖尿病性末梢神経障害は、高血糖によって生じる末梢神経の代謝障害と血管障害を二大因子として発症すると考えられており、ポリオール代謝亢進による神経内ソルビトールの蓄積、蛋白糖化、フリーラジカル、神経栄養因子の異常、細血管障害による神経虚血説などの仮説が提唱されている（非特許文献2）。

[0102] また、糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy; DPN) は、Thomas分類によってその臨床的分類がなされることが多い。ここでは、「高血糖神経障害」「対称性多発神経障害」「局所性および多巣性神経障害」「混合型」の4つに病型分類される（非特許文献17）。

[0103] 高血糖神経障害は、高血糖状態が続く患者にみられる足の針刺し感を主徴とする状態をさす。このしびれ感ないし疼痛感 は血糖コントロール改善により軽快することから、高血糖神経障害は、高血糖によるチャネル機能の変化を背景にした生理的ないし機能的症状と考えられる。従って、高血糖神経障害は真の末梢神経障害というよりも高血糖性有痛状態とでも呼ぶ方が適切かもしれない。それに対し、末梢神経線維の破壊を伴う本来の意味での末梢神経障害については、対称性障害と非対称性障害の二型に大別して扱うことを勧めている（非特許文献17）。ただし、高血糖神経障害であっても、末梢から二次痛覚を経て脳に至る痛みの伝達経路を再現していると考えられることから、本発明に係る糖尿病性末梢神経障害は、高血糖神経障害も包括的に含む概念である。

[0104] 対称性障害の病型は対称性多発神経障害と総称され、ここでは、不快な感

覚症状や足病変形成が日常生活（Quality Of Life；QOL）を阻害するのみならず、重症例では自律神経機能不全による心血管系イベントにより生命予後が短縮するため、糖尿病性末梢神経障害の研究の場では対称性多発神経障害が最大のターゲットとなっている（非特許文献17）。対称性多発神経障害は、本発明に係る糖尿病性末梢神経障害の中心を形成する。

[0105] 神経障害性疼痛全般にわたって、アロディニア、痛覚過敏、灼けるような痛み、ビーンと走るような痛み、しびれたような痛みなどが観察されることが多く、糖尿病性末梢神経障害性疼痛では、さらに、ちくりとする痛み、槍で突き抜かれるような痛み、ひきつるような痛みなどが特徴的な痛みとして観察されることが多い。

[0106] (4) 糖尿病性神経障害性疼痛等の緩和・治療

[0107] (4-1) 神経障害性疼痛の緩和

[0108] 本発明において、神経障害性疼痛の緩和とは、神経障害性疼痛の強さ、頻度、痛覚時間、性質の少なくとも1つが、軽減する、低下する、短縮する、軽快する、寛解する、消失するなどの状態に変化することを包含的に意味する。

[0109] 例えば、本発明の医薬を服薬する又は本発明の有効成分を投与することで、服薬又は投与前に生じていた神経障害性疼痛の強さが軽減される場合、神経障害性疼痛は緩和されていると理解される。神経障害性疼痛の強さの軽減については、例えば、服薬前後のNRSのスコア差に基づいて判定され得る。欧州神経学会（EFNS）やIASPの神経障害性疼痛分科会（NeuPSIG）のガイドラインでは、痛みの多面的評価などよりも、痛みの強度の軽減を優先項目としていることから、神経障害性疼痛の強さの軽減又は消失を、本発明の神経障害性疼痛の緩和として好ましく例示できる。

[0110] あるいは、例えば、本発明の医薬の服薬前又は本発明の有効成分を投与前には、神経障害性疼痛の性質が「アロディニア」「痛覚過敏」「槍で突き抜かれるような痛み」であったところ、本発明の医薬の服薬後、神経障害

性疼痛の性質が「アロディニア」「痛覚過敏」に留まった場合、神経障害性疼痛は緩和されていると理解される。

[0111] また、例えば、本発明の医薬を服薬する又は本発明の有効成分を投与することで、服薬又は投与前に生じていた神経障害性疼痛が出現する部位の数が低下した場合、神経障害性疼痛は緩和されていると理解される。

[0112] (4-2) 神経障害性疼痛の治療

[0113] 本発明において、神経障害性疼痛の治療は、神経障害性疼痛の緩和を意味される（緩和を伴う）ことができ、例えば、神経障害性疼痛の緩和によって、痛みを妨げられない夜間の睡眠、安静時の痛みの消失、体動時の痛みの消失などが図られることを意味してもよい。

[0114] 現在、治療の有効性の指標として、NNT（疼痛が50%軽減する患者1人得るために何人の患者に薬剤を投与する必要があるか、という数値）が用いられているが、本発明において、この指標を用いることもできる。例えば、末梢性神経因性疼痛に対し、三環系抗うつ薬ではおおよそ3.1、カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬で4.7と報告されている（特許文献6）。

[0115] (4-3) 糖尿病性神経障害性疼痛の緩和

[0116] 本発明において、糖尿病性神経障害性疼痛の緩和は、前述の神経障害性疼痛の緩和の考えが適用され得る。

[0117] 糖尿病性神経障害性疼痛の中心は、対称性多発神経障害に伴う疼痛であるが、対称性多発神経障害に伴う疼痛では、一般的に、感覚神経障害と自律神経障害が臨床的に優位であり、遅れて運動神経障害の臨床症状に至ることが多い。一般的に、疾病の初期では陽性症状（じんじん・ピリピリ・ビリビリ・焼付くような痛み）が観察され、疾病の進行に伴って陰性症状が発する機会が多い。本発明に係る糖尿病性神経障害性疼痛が対称性多発神経障害に伴う疼痛である場合、疼痛として前記陽性症状を好ましく例示することができる。

[0118] (5) 投与対象

[0119] (5-1) P2X7受容体機能亢進型、機能減弱型、又は機能無変化型神経障害性疼痛患者

[0120] P2X7受容体をコードするヒトP2X7受容体遺伝子に変異を起こすことで、受容体輸送、ATP結合、チャネル機能やポア構造などのP2X7受容体の機能や発現を変化させることができ、その結果、機能減弱型(Loss-Of-Function; LOF型)や機能亢進型(Gain-Of-Function; GOF型)フェノタイプを導くことが報告されており、また、P2X7受容体遺伝子の変異がヒトにおける疼痛感受性に関与している可能性も指摘されている(非特許文献11)。具体的には、P2X7受容体遺伝子について、多くの一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism; SNP)が報告されている(非特許文献13~16)。

[0121] 従って、本発明に係る患者として、神経障害性疼痛の症状を有する患者(神経障害性疼痛患者)であれば特に限定されないが、P2X7受容体機能亢進型、機能無変化型又は機能減弱型を示す神経障害性疼痛患者を挙げることができ、P2X7受容体機能亢進型又はP2X7受容体機能無変化型、特に、P2X7受容体機能亢進型を示す神経障害性疼痛患者を投与対象としてより好ましく例示できる。

[0122] (A) P2X7受容体遺伝子の一塩基多型

[0123] 本発明に係るP2X7受容体遺伝子の一塩基多型は特に限定されないが、例えば、非特許文献15に記載の11種類の一塩基多型を挙げることができる。その中でミスセンス変異を伴い、表現型として疼痛との関連が示唆されている、代表的な4種類の一塩基多型は表1の通りである。

[0124]

[表1]

rsID	塩基変異	配列番号1に記載の塩基配列における野生型に対する変異箇所(*)	アミノ酸変異	配列番号2に記載のアミノ酸配列における変異箇所
rs208294	C>T	489	His>Tyr	155
rs7958311	G>A	835	Arg>His	270
rs1718119	G>A	1068	Ala>Thr	348
rs3751143	A>C	1513	Glu>Ala	496

(\*) CDS: 27~1814番目(コード領域箇所は該当数字から26を減じた数字となる)

[0125] それぞれの一塩基多型が生じたP2X7受容体の機能とその多型頻度(マイナーアレル頻度)は次の通り報告されている(非特許文献13、15)。

[0126] [表2]

rsID	塩基変異	機能(非特許文献13、15)	マイナーアレル頻度(非特許文献15)
rs208294	C>T	機能亢進型(GOF型)	T=0.439
rs7958311	G>A	機能減弱型(LOF型)	A=0.255
rs1718119	G>A	機能亢進型(GOF型)	A=0.400
rs3751143	A>C	機能減弱型(LOF型)	C=0.175

[0127] (B) P2X7受容体機能亢進型(GOF型)患者

[0128] 本発明において、P2X7受容体機能亢進型ディプロタイプとは、ある患者由来の相同染色体それぞれに配座している2つのP2X7受容体遺伝子(アレル)の両方が機能亢進型変異を生じているP2X7受容体遺伝子(P2X7受容体機能亢進型ハプロタイプ)であり、結果として、その変異を生じたP2X7受容体の機能が亢進している状態を意味する。

P2X7受容体機能亢進型(GOF型)患者とは、P2X7受容体遺伝子の座位に機能亢進型変異を生じているディプロタイプ(ハプロタイプの組合せ)を示すある患者であって、結果、その変異を生じたP2X7受容体の機能が亢進している状態である場合、その患者はP2X7受容体機能亢進型患者(GOF型患者)と見做し得る。より具体的には、患者由来の相同染色体それぞれに配座している2つのP2X7受容体遺伝子(アレル)の両方が、以下に示すP2X7受容体GOF型ハプロタイプを示す場合、当該患者をGOF型患者と呼ぶことができる。

G O F型ハプロタイプは、例えば、インビトロアッセイ (Yo-Pro-1試験法) で測定したP 2 X 7受容体の機能として、1 6 0%以上、より好ましくは1 7 0%以上、さらに好ましくは1 8 0%以上、特に好ましくは1 9 0%以上、最も好ましくは2 0 0%以上 (野生型ハプロタイプの機能に対する変動度合い) を示すハプロタイプとして例示される。例えば、P 2 X 7受容体の機能が1 6 0%以上を示す表3に記載のハプロタイプ (N o. 1-4) が、G O F型ハプロタイプとして例示される。

[0129] 例えば、ある患者において、相同染色体の一方の染色体に配座しているP 2 X 7受容体遺伝子が表3 N o. 1のハプロタイプであり、他方の染色体に配座しているP 2 X 7受容体遺伝子が表3 N o. 3のハプロタイプである場合、P 2 X 7受容体機能亢進型患者と判定できる。

[0130] (C) P 2 X 7受容体機能減弱型 (L O F型) 患者

[0131] 本発明において、P 2 X 7受容体機能減弱型ディプロタイプとは、ある患者由来の相同染色体それぞれに配座している2つのP 2 X 7受容体遺伝子 (アレル) の1) 両方がP 2 X 7受容体機能減弱型変異を生じているP 2 X 7受容体遺伝子 (P 2 X 7受容体機能減弱型ハプロタイプ) であるか、又は、2) 一方がP 2 X 7受容体機能減弱型変異を生じているP 2 X 7受容体遺伝子 (P 2 X 7受容体機能減弱型ハプロタイプ) であり、かつ、他方がP 2 X 7受容体機能無変化型の遺伝子 (P 2 X 7受容体標準型ハプロタイプ) であって、当該P 2 X 7受容体機能減弱型変異を生じているP 2 X 7受容体遺伝子がコードするP 2 X 7受容体の機能が減弱している状態を意味する。

[0132] P 2 X 7受容体機能減弱型 (L O F型) 患者とは、1) P 2 X 7受容体遺伝子の座位に機能減弱型変異を生じているディプロタイプ (ハプロタイプの組合せ) を示すか、あるいは、2) 一方の染色体がP 2 X 7受容体遺伝子の座位に機能減弱型変異を生じているハプロタイプを示し、かつ、他方の染色体がP 2 X 7受容体標準型ハプロタイプを示す、患者であって、その変異を生じたP 2 X 7受容体の機能が減弱している状態である場合、同患者はP 2 X 7受容体機能減弱型の患者 (L O F型患者) と見做し得る。より具体的に

は、1) 患者由来の相同染色体それぞれに配座している2つのP2X7受容体遺伝子(アレル)の両方が、以下に示すP2X7受容体LOF型ハプロタイプを示すか、あるいは、2) 一方がLOF型ハプロタイプを示し、かつ、他方が標準型ハプロタイプを示す場合、当該患者をLOF型患者と呼ぶことができる。

LOF型ハプロタイプは、例えば、インビトロアッセイ(Yo-Pro-1試験法)で測定したP2X7受容体の機能として、80%以下、より好ましくは70%以下、さらに好ましくは60%以下、特に好ましくは50%以下、最も好ましくは40%以下(野生型ハプロタイプの機能に対する変動度合い)を示すハプロタイプとして例示される。例えば、P2X7受容体の機能が40%以下を示す表3に記載のハプロタイプ(No. 13-16)がLOF型ハプロタイプとして例示される。

標準型ハプロタイプは、例えば、インビトロアッセイ(Yo-Pro-1試験法)でのP2X7受容体の機能として、上限値が200%以下、より好ましくは190%以下、さらに好ましくは180%以下、特に好ましくは170%以下、最も好ましくは160%以下、150%以下、又は140%以下を示し、下限値が、40%以上、より好ましくは50%以上、さらに好ましくは60%以上、特に好ましくは70%以上、最も好ましくは80%以上、90%以上、又は100%以上を示すことが例示される。例えば、P2X7受容体の機能が40%超かつ120%未満以下を示す表3に記載のハプロタイプ(No. 7-12)が標準型ハプロタイプと例示される。

[0133] 例えば、ある患者において、相同染色体の一方の染色体に配座しているP2X7受容体遺伝子が表3 No. 15のハプロタイプであり、他方の染色体に配座しているP2X7受容体遺伝子が表3 No. 16のハプロタイプある場合、P2X7受容体機能減弱型患者と判定できる。

[0134] (D) P2X7受容体機能無変化型患者

[0135] また、本発明において、P2X7受容体機能無変化型(標準型)患者とは、P2X7受容体機能亢進型(GOF型)患者及びP2X7受容体機能減弱

型（L O F型）患者以外の患者であれば特に限定されない。例えば、ある患者由来の相同染色体それぞれに配座している2つのP 2 X 7受容体遺伝子（アレル）のいずれもが野生型P 2 X 7受容体遺伝子である患者はP 2 X 7受容体機能無変化型患者の典型的な例である。

[0136] (E) ヒトP 2 X 7受容体遺伝子一塩基変異の組み合わせがP 2 X 7受容体の機能に与える影響の評価法

[0137] P 2 X 7受容体遺伝子に変異が生じた場合、その変異P 2 X 7受容体の機能は、当業者であれば慣用の方法で容易に確認できる。

[0138] 例えば、P 2 X 7受容体を安定発現させた細胞において、C a<sup>2+</sup>感度の高い蛍光指示薬を用い、B z A T Pで刺激したときの細胞内C a<sup>2+</sup>濃度変化を測定することにより、P 2 X 7受容体の機能を測定することができる（特許文献5）

あるいは、核酸蛍光染色試薬Y O - P R O - 1を、P 2 X 7受容体を安定発現させた細胞に取り込ませるアッセイ系を共に又は代わりに用いることもできる。

[0139] 本発明者らは、前述の4種類の一塩基多型において、変異の有無の組合せ（2×2×2×2=16パターン）すべてについて、P 2 X 7受容体遺伝子一塩基変異の組み合わせがP 2 X 7受容体の機能に与える影響を評価した（実施例4）。具体的には、r s 2 0 8 2 9 4 = C、r s 7 9 5 8 3 1 1 = G、r s 1 7 1 8 1 1 9 = G、r s 3 7 5 1 1 4 3 = Aの組合せで発現させたP 2 X 7受容体を野生型ハプロタイプとし、野生型ハプロタイプのP 2 X 7受容体にB z A T P 3 0 0 μMで刺激したときの値を、各測定プレートで基準用として測定した。その値を100%として、それぞれの組合せのP 2 X 7受容体の機能を評価した。野生型ハプロタイプの測定プレートにも、基準用ウェルを配置し、その測定値を100%として、野生型ハプロタイプの機能を示した。n = 3で3回測定した平均値を結果として示した。

[0140]

[表3]

NO.	rsID とその塩基(*)				インビトロアッセイ (Yo-Pro-1 試験法) での P 2 X 7 受容体の機能 (%)
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	T(○)	A(×)	A(○)	A	294.8
2	T(○)	G	A(○)	A	287.4
3	C	G	A(○)	A	249.6
4	C	A(×)	A(○)	A	224.0
5	T(○)	A(×)	G	A	154.7
6	T(○)	G	G	A	146.0
7	T(○)	A(×)	A(○)	C(×)	118.8
8	C	G	G	A	110.3
9	T(○)	G	A(○)	C(×)	98.7
10	C	A(×)	A(○)	C(×)	97.7
11	C	A(×)	G	A	93.7
12	C	G	A(○)	C(×)	82.9
13	T(○)	G	G	C(×)	35.8
14	T(○)	A(×)	G	C(×)	32.4
15	C	G	G	C(×)	21.4
16	C	A(×)	G	C(×)	21.0

(\*)非特許文献13、15から機能亢進型変異には「○」、機能減弱型変異には「×」が付記されている。

[0141] これらの結果によって、実験上の誤差やアッセイの特性など通常の当業者の判断も考慮され、実施例4では、P 2 X 7 受容体の機能が200%以上であるNO. 1~4をP 2 X 7 受容体機能亢進型ハプロタイプ (G O F型ハプロタイプ)、野生型ハプロタイプの機能を中心に上下20%以内の機能を示すNO. 7~12を標準型ハプロタイプ、P 2 X 7 受容体の機能が40%未満であるNO. 13~16を機能減弱型ハプロタイプ (L O F型ハプロタイプ) と定義した。

[0142] (5-2) 糖尿病性末梢神経障害患者等

[0143] 本発明に係る医薬の投与対象は、糖尿病性末梢神経障害患者等であれば特に限定されず、例えば、Thomas分類による「高血糖神経障害」「対称性多発神経障害」「局所性および多巣性神経障害」「混合型」等のいずれを罹患している者であってもよい。また、年齢、性別、身長、体重、併発疾患

、基礎疾患など患者の背景も特に限定されない。

[0144] また、本発明に係る医薬の投与対象は、P 2 X 7 受容体機能亢進型、機能無変化型又は機能減弱型を示す糖尿病性末梢神経障害患者等であってよく、投与対象としてP 2 X 7 受容体機能亢進型又はP 2 X 7 受容体機能無変化型、特に、P 2 X 7 受容体機能亢進型を示す糖尿病性末梢神経障害患者等を好ましく例示できる。

[0145] (6) 投与方法 (投与経路・投与頻度・投与量等)

[0146] 本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与であっても非経口投与であってもよく、非経口投与として、直腸投与、経皮投与、皮下投与、皮内投与、筋肉内投与、点眼投与、点鼻投与、静脈投与、髄腔内投与などを例示できる。

[0147] 本発明の医薬の投与量や投与頻度は、医師等によって決定され得る。例えば、有効成分、病態や障害の進行状況、患者の年齢、体重、基礎疾患、病因などによって、投与量や投与頻度を適宜に調節することが可能である。

[0148] 例えば、本発明の医薬を使用する場合 [例えば、化合物7 又はその塩等の前記特許文献5 に記載の化合物をP 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物 (有効成分) として使用して医薬とする場合]、約0.05 mg ~ 約3000 mg、約1 mg ~ 約1000 mg、または、約10 mg ~ 約500 mg の用量範囲の有効成分を、1日1回または1日1回以上、例えば1日に2回、3回または4回投与する用量・用法などを好適に挙げることができる。

[0149] なお、本発明の医薬を患者に投与する際、当該患者がP 2 X 7 受容体機能亢進型又はP 2 X 7 受容体機能減弱型等を示す患者か否かを、例えば、ジェノタイピング (Genotyping) などによって確認してもよい。

[0150] 一般的に、ジェノタイピングは、ある個体のDNA配列をDNAシーケンシングなどによって識別し、他の個体のDNA配列と比較することによって、遺伝子型の違い (アレルの組合せなど) を検出する方法として知られており、慣用の方法で実施可能である (非特許文献15)。

[0151] 具体的には、例えば、当該患者由来の検体 (例: 末梢静脈血) を採取し、

採取された検体から慣用の方法でDNA抽出及び増幅する等してジェノタイピング用のサンプルを調製することができ、さらに、既知のDNA断片が固定されたチップに調製されたサンプルを供与し、サンプル中のDNAと既知のDNA断片のハイブリダイゼーションによって、ジェノタイピングすることができる。

[0152] あるいは、例えば、当該患者由来の検体（例：末梢静脈血）を採取し、採取された検体から慣用の方法でDNA抽出し、さらに、抽出されたDNAを含むサンプル、PCRプライマー1セット、及び、DNAの一塩基変異に対応する（当該変異されたDNAの相補配列を含む等）TaqMan（登録商標）プローブを混合し、PCRを実施することで、当該プローブに係る一塩基変異を検出することができる。

[0153] 当該DNAの一塩基変異として、rS208294（H155Y）、rS7958311（R270H）、rS1718119（A348T）、rS3751143（E496A）を挙げることができる。あるいは、当該DNAの一塩基変異（P2X7遺伝子における0～4個の一塩基変異）として、表3のNo. 1～16に記載の一塩基変異を好ましく例示することができる。

[0154] (7) 投与方法（併用）

[0155] 国際疼痛学会が2007年に提示した指針を参考に、日本での承認ならびに使用可能状況を鑑み日本神経治療学会から示された治療指針によると、第一選択薬として、三環系抗うつ薬（TCA）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）、カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬、局所麻酔薬（リドカイン外用薬）、第二選択薬として、オピオイド系鎮痛薬、第三選択薬として、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）、抗不整脈薬、カプサイシンといった化合物が挙げられている（特許文献6）。また、IASPのrecommendationも参考にすることができる（Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73）。

[0156] 本発明においても、本発明の有効成分と異なる疼痛治療性の化合物（後述の態様2において例示の、P2X7受容体の機能を減弱させる化合物とは異

なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物等)を併用することができる。併用され得る化合物は特に限定されないが、以下の化合物を好適に例示できる。

[0157] (7-1) 三環系抗うつ薬 (TCA)

アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノリトリプチリン、デシプラミン (非特許文献1)

[0158] (7-2) セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI)

デュロキセチン、ベンラファキシン (非特許文献1)

[0159] (7-3) カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬

プレガバリン、ガバペンチン (非特許文献1)

[0160] (7-4) 局所麻酔薬

リドカイン外用薬 (特許文献6)

[0161] (7-5) ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (非特許文献1)

[0162] (7-6) オピオイド鎮痛薬

トラマドール、トラマドール及びアセトアミノフェン配合剤、ブプレノルフィン、フェンタニル、モルヒネ

[0163] これらのうち少なくとも1化合物を含む医薬を本発明の医薬と一緒に又は時間を置いて投与することもでき、これらのうち少なくとも1化合物と本発明の有効成分を含む配合剤を服薬してもよい。これらの化合物の使用法は、従来の方法 (非特許文献1) に従うことができる。

[0164] (8) 医薬

[0165] 本発明に係る有効成分の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬とすることができる。さらに、該医薬は、本発明に係る有効成分の有効量、剤型および/または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用の医薬とすることもできる。

[0166] 2. 態様2

[0167] 本発明の医薬の別の一態様は、P2X7受容体の機能が亢進している患者

に投与される、神経障害性疼痛を緩和させるための医薬、である。

[0168] 本発明の治療方法の一態様は、神経障害性疼痛を緩和させるための化合物をP2X7受容体の機能が亢進している患者に投与することを特徴とする、神経障害性疼痛の緩和方法、である。

[0169] 本発明の治療方法の一態様は、神経障害性疼痛を緩和させるための化合物をP2X7受容体の機能が亢進している患者に投与することを特徴とする、神経障害性疼痛の治療方法、である。

[0170] (1) 有効成分（神経障害性疼痛を緩和させるための化合物）

[0171] 本発明における有効成分は、本発明の「P2X7受容体の機能を減弱させる」化合物（前記態様1において例示の化合物等）であってもよく、同化合物とは異なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物でもよい（非特許文献1、非特許文献3、特許文献6）。「P2X7受容体の機能を減弱させる」化合物及び同化合物とは異なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物を合わせた化合物を、神経障害性疼痛を緩和させるための化合物と呼ぶことがある。

[0172] 例えば、前述の通り、前記同化合物とは異なる種類の神経障害性疼痛を緩和させるための化合物として、三環系抗うつ薬（TCA）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬、局所麻酔薬（リドカイン外用薬）、オピオイド系鎮痛薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、抗不整脈薬、カプサイシンなどが挙げられる（非特許文献6）。具体的には次の化合物を例示できる。

[0173]

[表4]

NO.	種類	化合物
1	三環系抗うつ薬 (TCA)	アミトリプチリン
2		イミプラミン
3		クロミプラミン
4		ノリトリプチリン
5		デシプラミン
6		ドキセピン
7	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (SNRI)	デュロキセチン
8		ベンラファキシン
9		イミプラミン
10	選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI)	ミルナシプラン
11		シタロプラム
12		フルオキセチン
13		セルトラリン
14		エスシタロプラム
15		パロキセチン
16	フルボキサミンマレイン酸塩	
17	カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬	ブレガバリン
18		ガバペンチン
19	局所麻酔薬	リドカイン
20		コカイン
21		カブサイシン
22		ベンゾカイン
23		テトカイン
24		ブタンベン
25	ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液	
26	オピオイド鎮痛薬	トラマドール
27		ブプレノルフィン
28		フェンタニル
29		レミフェンタニル
30		モルヒネ (ヒドロモルフォン等)
31		オキシコドン
32		ヒドロコドン
33		メペリジン (ペチジン)
34		メサドン
35		コデイン
36		塩酸ナルブフィン
37		オキシモルホン
38		タベンタドール
39		ブトルファノール
40	ナトリウムチャネル阻害薬	ラモトリギン
41		オキシカルバゼピン
42		カルパマゼピン
43	NMDA型グルタミン酸受容体阻害薬	ケタミン
44	その他	アンチビリリン
45		1-メントール
46		A型ボツリヌス毒素

[0174] これらの化合物は単独でも使用でき、例えば、配合剤の形態にて適宜に組み合わせて使用することも可能である。

[0175] (2) 神経障害性疼痛の緩和

[0176] 本発明における「神経障害性疼痛」には、態様1における「神経障害性疼痛」が適用される。本発明における「神経障害性疼痛の緩和」には、態様1における「神経障害性疼痛の緩和」が適用される。

[0177] また、前述の通り、神経障害性疼痛は、神経損傷部位によって、末梢神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に大別される。本発明における神経障害性疼痛として、末梢神経障害性疼痛を例示でき、本発明における神経障害性疼痛の緩和として、末梢神経障害性疼痛の緩和を挙げることができる。

[0178] 本発明に係る神経障害性疼痛として、帯状疱疹後神経痛 (P o s t h e r p e t i c N e u r a l g i a P a i n ; P H N ) 、 外傷性末梢神経障害性疼痛 (P o s t - t r a u m a t i c P e r i p h e r a l N e u r o p a t h i c P a i n ) 、 糖尿病性末梢神経障害性疼痛 (D i a b e t i c P e r i p h e r a l N e u r o p a t h i c P a i n ; D P N P ) 、 三叉神経痛 (T r i g e m i n a l N e u r a l g i a ; T G N ) 、 脊髄損傷後疼痛 (N e u r o p a t h i c P a i n A f t e r S p i n a l C o r d I n j u r y ) 、 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛 (C h e m o t h e r a p y - I n d u c e d P e r i p h e r a l N e u r o p a t h y P a i n ; C I P N P ( C I P N と 呼 ば れ る こ と も あ る ) ) 、 術後疼痛 (P o s t S u r g i c a l P a i n ; P S P ) を 挙 げ る こ と が で き る。

[0179] (3) 神経障害性疼痛の治療

[0180] 本発明における「神経障害性疼痛の治療」には、態様1における「神経障害性疼痛の治療」が適用される。

[0181] 前述の通り、神経障害性疼痛は、神経損傷部位によって、末梢神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に大別される。本発明における神経障害性疼痛の治療として、末梢神経障害性疼痛の治療を挙げることができる。

[0182] (4) 投与対象 (P2X7受容体の機能が亢進している患者)

- [0183] 本発明の患者は、神経障害性疼痛患者であって、かつ、P2X7受容体の機能が亢進している患者である点を1つの特徴とする。ここで、「P2X7受容体の機能が亢進している患者」には、態様1における「P2X7受容体機能亢進型神経障害性疼痛患者（GOF型患者）」が適用され得る。
- [0184] 本発明の患者として、具体的には、P2X7受容体遺伝子の座位に機能亢進型変異を生じているディプロタイプ（ハプロタイプの組合せ）を示す患者であって、結果、その変異を生じたP2X7受容体の機能が亢進している状態である患者を挙げることができる。当該機能亢進型変異として、例えば、表3におけるNO. 1～4に係るP2X7受容体機能亢進型変異（GOF型ハプロタイプ）を好適に挙げることができる。
- [0185] 投与する患者がP2X7受容体の機能が亢進している患者であるか否かは、例えば、患者由来の検体を用いたジェノタイピングを行うことよりP2X7受容体遺伝子の遺伝子型（2つのアレル）を同定した後、当該P2X7受容体遺伝子を安定発現させた細胞において、Ca<sup>2+</sup>感度の高い蛍光指示薬を用い、BzATPで刺激したときの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化を測定することにより、P2X7受容体の機能を測定するなどすることで、判定することが可能である。あるいは、核酸蛍光染色試薬YO-PRO-1をP2X7受容体を安定発現させた細胞に取り込ませるアッセイ系を共に又は代わりに用いることもできる。
- [0186] (5) 投与方法（投与経路・投与頻度・投与量・併用等）
- [0187] 本発明における投与方法には、態様1における「投与方法（投与経路・投与頻度・投与量等）」「投与方法（併用）」が適用され得る。態様1における「P2X7受容体の機能を減弱させる化合物」（有効成分）は、本発明の化合物（すなわち、神経障害性疼痛を緩和させるための化合物）と置き換えて適用してもよい。
- [0188] (6) 医薬
- [0189] 本発明における医薬には、態様1における「医薬」が適用され得る。

## 実施例

[0190] 以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施例にも束縛されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、任意の形態で実施することが可能である。

[0191] [実施例 1]

(P 2 X 7 受容体拮抗性化合物の組織移行性評価試験)

[0192] 1. 血中動態試験

[0193] (1) 試験方法

ラット (系統 : Crl:CD(SD)、雄、7 週齢、食餌あり) に対して、P 2 X 7 受容体拮抗性化合物 (化合物 7 又は化合物 10) を含有するメチルセルロース懸濁液を経口投与し、さらに、その投与 15、30 分、1、2、4、8、24 時間後にラットから血液を採取し、採取された血液中に含まれる同化合物の濃度を測定した。1 回当たりの同化合物投与量は 30 mg / kg であり、懸濁液中の同化合物濃度は 3 mg / mL であった。投与は 4 日間連続で毎日 1 回の頻度で実施された。

[0194] (2) 試験結果

得られた同化合物濃度の時間推移を慣用の方法で解析し、薬物動態パラメータを推算した。結果は以下の表のとおりである。

[0195] [表5]

パラメータ	化合物 7		化合物 10	
	投与 1 日目	投与 4 日目	投与 1 日目	投与 4 日目
Tmax (hr)	0. 333	0. 583	0. 333	0. 250
Cmax ( $\mu$ mol/L)	18. 5	14. 7	9. 54	8. 27
AUClast (hr* $\mu$ mol/L)	80. 1	77. 4	48. 8	45. 6

[0196] 2. 中枢組織移行性評価試験

[0197] (1) 試験方法

ラット (系統 : Crl:CD(SD)、雄、7 週齢、食餌あり) に対して、P 2 X 7 受容体拮抗性化合物 (化合物 7 又は化合物 10) を含有するメチルセルロース懸濁液を経口投与し、さらに、その投与 1 時間後にラットから中枢組織を採取し、採取された中枢組織への化合物移行性を評価した。1 回当たりの同

化合物投与量は30 mg/kgであり、懸濁液中の同化合物濃度は3 mg/mLであった。

[0198] (2) 試験結果

n = 2又はn = 3で試験を実施した。試験結果を以下の表に示す。

[0199] [表6]

	化合物7	化合物10
組織	n = 2の平均値	n = 3の平均値
血漿中濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	19.3	5.08
脳中濃度 ( $\text{nmol/g}$ 組織)	23.6	9.22
脊髄中濃度 ( $\text{nmol/g}$ 組織)	27.7	11.4

[0200] 経口投与された本化合物は十分な中枢組織移行性を示した。

[0201] 以上の結果等により、他のP2X7受容体拮抗性化合物であっても、同化合物が低分子化合物であるならば、同化合物は十分な中枢組織移行性を示す可能性が高いと考察される。

[0202] [実施例2]

(ラット慢性狭窄損傷モデル(CCI又はBennettモデル)の疼痛に対する作用確認試験)

神経障害性疼痛に対する化合物7の効果を確認するため、CCIモデルラットに生じる機械的刺激による痛覚過敏に対する化合物7の作用を調べた。化合物7を被験薬としてラットに経口投与し、以下の試験を行った。

[0203] (1) CCIモデルラットの作製

実験動物として7週齢のSprague Dawley系雄性ラット(220.4~328.0g)を用いた。手術は、Bennettら、Pain, 1988, 33, 87-107に記載された手順に基づいて行った。イソフルラン麻酔下で、右坐骨神経を、大腿二頭筋の鈍切開により露出した。坐骨神経の分岐部近位で、付着する組織から剥がし、4-0絹糸の4個の緩い結紮を、神経の回りに結んだ。結紮間の距離は、約1mmであった。筋肉を層内で縫合し、皮膚を絹糸で閉じた。

[0204] (2) 被験薬の投与

実験動物を溶媒投与群、化合物7の2、10、あるいは50mg/kgの投与群（化合物7投与群）の4群構成とした。化合物7投与群には、CCI手術12日後の測定試験3時間前に化合物7を単回経口投与した。溶媒投与群には化合物7の溶媒を同様に投与した。

[0205] (3) 統計処理

成績の統計学的処理は、2群間の比較には対応のあるt検定を用いて行い、危険率両側5%以下を有意差有りとした。4群間の比較には、溶媒群を対照として、化合物7投与群についてパラメトリックのWilliams検定を用いて行い、危険率片側2.5%以下を有意差有りとした。

[0206] (4) ランダールーセリット試験 (Randall-Selitto test)

上記のラットについて、Randall LO. ら、Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957. 111, 409-419に記載の足圧痛法 (Randall-Selitto test) に準じて測定した。すなわち、右後肢足を圧刺激鎮痛効果装置で次第に加圧して、啼鳴反応または逃避反応を示したときの圧力を疼痛閾値とした。

CCI手術前にベースライン閾値を測定し、その後、手術後12日目に疼痛閾値を測定した。疼痛閾値が十分に低下していることを確認した後、測定試験を実施した。

[0207] 手術後12日目では、CCI手術前に比べて疼痛閾値 (Threshold) が有意に低下した。また、化合物7投与群では、いずれの投与群についてもCCI手術で認められる閾値の低下を有意に上昇させた。

以上の結果から、化合物7は、CCIモデルラットに生じる機械的痛覚過敏に対して、治療効果を有する一例があることが確認された。

[0208] [実施例3]

(ラット脊髄神経結紮モデル (SNL又はChungモデル) の疼痛に対する作用確認試験)

神経障害性疼痛に対する化合物7の効果を確認するため、SNLモデルラ

ットに生じる機械的刺激による異痛症に対する化合物7の作用を調べた化合物7を被験薬としてラットに経口投与し、以下の試験を行った。

[0209] (1) SNLモデルラットの作製

実験動物として6週齢のSprague Dawley系雄性ラット(180~210g)を用いた。手術は、Chung, ら、Pain, 1992, 50, 355-363に記載された手順に基づいて行った。イソフルラン麻酔下で、背部皮膚を胸椎から仙椎レベルにかけて縦切開した。傍脊椎筋を切開及び単離した後、L5及びL6横突起を除去し、L5及びL6脊髄神経を露出した。これらの神経を5-0絹糸で結紮した。偽手術を施した動物は、神経を結紮しないこと以外は、同様に処置した。筋肉を層内で縫合し、皮膚を絹糸で閉じた。

[0210] (2) 被験薬の投与

実験動物を偽手術群、溶媒投与群、化合物7の0.4、2、10、あるいは50mg/kgの投与群(化合物7投与群)の6群構成とした。化合物7投与群には、SNL手術後15日目から化合物7を1日1回、7日間経口投与した。偽手術群及び溶媒投与群には化合物7の溶媒を同様に投与した。

[0211] (3) 統計処理

成績の統計学的処理は、2群間の比較にはStudentのt検定を用いて行い、5群間の比較には、溶媒群を対照として、化合物7投与群についてDunnett検定を用いて行い、危険率5%以下を有意差有りとした。

[0212] (4) Dynamic Plantar Aesthesiometer試験

上記のラットについて、機械的刺激に対する疼痛閾値をDynamic Plantar Aesthesiometer(Ugo Basile社)を用いて測定した。すなわち、Dynamic Plantar Aesthesiometerを用いて、30g/40秒で次第に左後肢足を加圧して、逃避反応を示したときの圧力を疼痛閾値とした。

[0213] 溶媒投与群では、偽手術群に比べて疼痛閾値(Threshold)が有

意に低下したのに対して、化合物7の50mg/kg投与群ではSNL手術で認められる閾値の低下を有意に上昇させた。

以上の結果から、化合物7は、SNLモデルラットに生じる疼痛に対して、治療効果を有する一例があることが確認された。

[0214] [実施例4]

(ヒトP2X7受容体遺伝子一塩基変異の組み合わせがP2X7受容体機能に与える影響評価試験)

[0215] 1. 試験方法

[0216] ヒト胎児腎細胞 (Human Embryonic Kidney Cells 293; HEK293) を10cmディッシュ (プレート) に、 $3 \times 10^6$  cells/ディッシュとなるように慣用の方法で培養した。あらかじめ慣用の方法で調製された16種類のヒトP2X7受容体遺伝子変異体 (以下の表のNo. 1~16) それぞれを組み込んだ各プラスミドを培養開始から24時間経過後にHEK293にトランスフェクションし、96ウェルプレートに $5 \times 10^4$  cells/ウェルとなるようにさらに24時間にわたり慣用の方法で培養した。その後、細胞培養液を緩衝液で洗浄し、 $2 \mu\text{M}$ の濃度の発色性色素 (Yo-Pro-1) 溶液、または、カルシウム5及びプロベネシド (陰イオントランスポーター阻害剤) 溶液を適宜に適量添加し、10分又は60分間のインキュベーションを実施し、アッセイした。

[0217]

[表7]

NO.	rsID とその塩基(*)			
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143
1	T(○)	A(×)	A(○)	A
2	T(○)	G	A(○)	A
3	C	G	A(○)	A
4	C	A(×)	A(○)	A
5	T(○)	A(×)	G	A
6	T(○)	G	G	A
7	T(○)	A(×)	A(○)	C(×)
8	C	G	G	A
9	T(○)	G	A(○)	C(×)
10	C	A(×)	A(○)	C(×)
11	C	A(×)	G	A
12	C	G	A(○)	C
13	T(○)	G	G	C(×)
14	T(○)	A(×)	G	C(×)
15	C	G	G	C(×)
16	C	A(×)	G	C(×)

(\*)非特許文献13、15から機能亢進型変異には「○」、機能減弱型変異には「×」が付記されている。

[0218] Yo-Pro-1 / カルシウム5 取り込みアッセイは、FLIPRETETRA (登録商標) セルベーススクリーニングシステム (Molecular Devices 社製) を使用して行った。

[0219] アッセイ条件は次の通りである。

■ Experimental Setup Parameter

- ・ Excitation Wavelength (nm) : 470-495
- ・ Emission Wavelength (nm) : 515-575
- ・ Camera Gain : 100
- ・ Exposure Time (s) : 0.4
- ・ Excitation Intensity (%) : 80

[0220] Yo-Pro-1 取り込みアッセイは、BzATP-PBS 溶液添加後、40 分間測定したアッセイ用バッファーとして、20 mM HEPES を含

むHBSSバッファーを用いた。

[0221] カルシウム5取り込みアッセイは、BzATP-PBS溶液添加後、6、7分間測定した。アッセイ用バッファーとして、1.8 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPESを含むHBSSバッファーを用いた。

[0222] rs208294=C、rs7958311=G、rs1718119=G、rs3751143=Aの組合せで発現させたP2X7受容体を野生型ハプロタイプとした。野生型ハプロタイプのP2X7受容体にBzATP 300 μMで刺激したときの値を、各測定プレートで基準用として測定した。その値を100%として、それぞれの組合せのP2X7受容体の機能を評価した。野生型ハプロタイプの測定プレートにも、基準用ウェルを配置し、その測定値を100%として、野生型ハプロタイプの機能を示した。n=3で3回測定した平均値を結果として示した。

[0223] 2. 試験結果

[0224]

[表8]

NO.	rsID とその塩基(*)				インビトロアッセイ (Yo-Pro-1 試験法) での P 2 X 7 受容体の機能 (%)
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	T(○)	A(×)	A(○)	A	294.8
2	T(○)	G	A(○)	A	287.4
3	C	G	A(○)	A	249.6
4	C	A(×)	A(○)	A	224.0
5	T(○)	A(×)	G	A	154.7
6	T(○)	G	G	A	146.0
7	T(○)	A(×)	A(○)	C(×)	118.8
8	C	G	G	A	110.3
9	T(○)	G	A(○)	C(×)	98.7
10	C	A(×)	A(○)	C(×)	97.7
11	C	A(×)	G	A	93.7
12	C	G	A(○)	C(×)	82.9
13	T(○)	G	G	C(×)	35.8
14	T(○)	A(×)	G	C(×)	32.4
15	C	G	G	C(×)	21.4
16	C	A(×)	G	C(×)	21.0

(\*) 非特許文献 13、15 から機能亢進型変異には「○」、機能減弱型変異には「×」が付記されている。

[0225]

[表9]

NO.	rsID とその塩基(*)				インビトロアッセイ (Calcium5 試験法)での P 2 X 7 受容体の機能 (%)
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	T(O)	A(X)	A(O)	A	142.7
2	T(O)	G	A(O)	A	128.3
3	C	G	A(O)	A	130.0
4	C	A(X)	A(O)	A	130.2
5	T(O)	A(X)	G	A	120.8
6	T(O)	G	G	A	113.3
7	T(O)	A(X)	A(O)	C(X)	91.3
8	C	G	G	A	102.5
9	T(O)	G	A(O)	C(X)	76.2
10	C	A(X)	A(O)	C(X)	86.2
11	C	A(X)	G	A	107.5
12	C	G	A(O)	C(X)	72.5
13	T(O)	G	G	C(X)	50.8
14	T(O)	A(X)	G	C(X)	59.6
15	C	G	G	C(X)	43.9
16	C	A(X)	G	C(X)	49.9

(\*)非特許文献 1 3、1 5 から機能亢進型変異には「O」、機能減弱型変異には「X」が付記されている。

[0226] インビトロアッセイ (Yo-Pro-1 試験法) の結果 (表 8) から、P 2 X 7 受容体の機能が 200% 以上である NO. 1~4 を P 2 X 7 受容体機能亢進型ハプロタイプ (GOF 型ハプロタイプ)、野生型ハプロタイプの機能を中心に上下 20% 以内の機能を示す NO. 7~12 を標準型ハプロタイプ、P 2 X 7 受容体の機能が 40% 未満である NO. 13~16 を機能減弱型ハプロタイプ (LOF 型ハプロタイプ) とした。また、この結果は、rs208294 (C>T; 機能亢進型変異) と rs1718119 (G>A; 機能亢進型変異) を比較すると、rs1718119 (G>A) の方がより強く機能亢進を誘導する変異であることを示唆していると考えられる。さらに、この結果は、rs7958311 (G>A; 機能減弱型) と rs3751143 (A>C; 機能減弱型) を比較すると、rs3751143 (A>C) の方がより強く機能減弱を導く変異であることを示唆していると考えられる。

インビトロアッセイ (Calcium 5 試験法) での P 2 X 7 受容体の機能の結果 (表 9) は、Yo-Pro-1 試験における G O F ハプロタイプ及び L O F ハプロタイプの受容体機能の大きさの順序による G O F 型ハプロタイプ・標準型ハプロタイプ・L O F 型ハプロタイプの分類と矛盾しない、あるいは支持する結果であることを示している。

[0227] [実施例 5]

(ヒト P 2 X 7 受容体遺伝子一塩基変異が神経障害性疼痛に与える影響評価試験)

[0228] 1. 試験方法

[0229] (1) 症例の抽出方法

[0230] 多様かつ膨大な神経障害性疼痛患者に関する臨床情報及び遺伝子情報等を収録するデータベース (Vanderbilt University Medical Center 所有; バイオバンク Nashville Biosciences 社より入手可能) を利用し、ヒト P 2 X 7 受容体遺伝子一塩基変異が神経障害性疼痛に与える影響評価試験を実施した。この試験は、ジェノタイピングと称されることもあり、その手法の特徴から RWD (Real World Data) 研究と称され得る。本実施例においては、2019年5月31日をカットオフ日として、カットオフ日以前における利用可能な診療情報および遺伝子情報を抽出対象とした。

[0231] 具体的には、試験に際して、評価項目を NRS (Numeric Rating Scale; 0~10の11段階のカテゴリー変数) または VAS (0~10の連続変数) で表現される疼痛スコアとし、神経障害性疼痛の原因に応じた3つのコホートをその基準と共に設定し、さらに、各コホートを患者由来の P 2 X 7 受容体遺伝子一塩基変異のタイプに沿って2群に分けた。それぞれの群を、P 2 X 7 受容体機能亢進型群 (G O F 型群) と P 2 X 7 受容体機能減弱型群 (L O F 型群) とした。

[0232] 3つのコホートのそれぞれについて、患者の選択基準および除外基準を表 10~12 に示す。

## [0233] [表10]

帯状疱疹後神経障害疼痛（PHN）患者の選択除外基準

項目	選択基準/ 除外基準	基準内容
疾患コード	選択基準	1) ~ 3) のいずれかが含まれていること 1) 帯状疱疹後神経痛（帯状疱疹後三叉神経痛を含む） 2) 帯状疱疹の罹患及び神経症状 3) その他帯状疱疹後の神経症状
解析対象となる疼痛スコアの存在	選択基準	帯状疱疹後神経痛と確定診断される7日前以降に観察された疼痛スコア（ただしNRSまたはVASであること）をもつ患者
遺伝子変異	選択基準	1)、2) のいずれかであること 1) 染色体の両方にGOF型ハプロタイプを持つこと（GOF型患者） 2) 染色体の片方または両方にLOF型ハプロタイプを持つこと；片方の染色体のみにLOF型ハプロタイプを持つ場合は、もう片方の染色体に標準型ハプロタイプを持つこと（LOF型患者）
バイオバンクの医師による診断確認	選択基準	バイオバンク所属の医師が診療記録を確認し、医学的判断をもってPHNと診断しうる患者。例えば以下のような点を確認される。 1) 帯状疱疹の既往が確認できること 2) 神経症状の部位がPHNの好発部位（三叉神経範囲、腹部または胸部）であること 3) 神経症状が典型的（じんじんするようななど）であること
原因疾患の確認	選択基準	帯状疱疹から帯状疱疹後神経痛の確定診断まで28日以上経過していること
他のコホート疾患	除外基準	他のコホートに係る疾患（DPNP, PSP）に罹患していないこと；ただし、PHNに罹患してから他のコホート疾患に罹患する前に疼痛スコアが記録されていれば対象患者に含める。

## [0234]

[表11]

## 糖尿病性神経障害性疼痛（DPNP）患者の選択除外基準

項目	選択基準/ 除外基準	基準内容
疾患コード	選択基準	DPNP、又は、DPNP及び他の関連疾患を示すコードを有していること
解析対象となる疼痛スコアの存在	選択基準	糖尿病性神経障害性疼痛と確定診断される7日前以降に観察された疼痛スコア（NRSまたはVASであること）をもつ患者
遺伝子変異	選択基準	1)、2)のいずれかであること 1) 染色体の両方にGOF型ハプロタイプを持つこと（GOF型患者） 2) 染色体の片方または両方にLOF型ハプロタイプを持つこと；片方の染色体のみにLOF型ハプロタイプを持つ場合は、もう片方の染色体に標準型ハプロタイプを持つこと（LOF型患者）
バイオバンクの医師による診断確認	選択基準	バイオバンクの医師が診療記録を確認し、医学的判断をもってDPNPと診断しうる患者。例えば以下のような点が確認される。 1) 糖尿病の存在が確認できること 2) 神経症状の部位がDPNPの好発部位（四肢の末端）であること 3) 神経症状が典型的（しびれなど）であること
他のコホート	除外基準	他のコホートに係る疾患（PHN、PSP）に罹患していないこと；ただし、DPNに罹患してから他のコホート疾患に罹患する前に痛みスコアが記録されていれば対象患者に含める。
四肢の切断	除外基準	DPNPの診断日以前に四肢を切断した既往があれば除外する。 DPNPの診断日以降に四肢を切断した既往がある場合、DPNPの診断日から四肢を切断した日までに疼痛スコアの記録が無い場合には除外する。

[0235] ※DPNP患者は、該当する症例数が他コホートより非常に多く存在したため、PHNと同等の症例数を抽出することを目的に、症例抽出の過程でGOF型群およびLOF型群で約90例を選定した。その選定方法は、「神経障

害性疼痛治療薬を投与されていない期間の疼痛スコア（Aタイプ疼痛スコア）が存在する、あるいは他の疼痛関連疾患に影響のない疼痛スコアが存在する」症例の中から、上記の「バイオバンクの医師による診断確認」によって特定された診断日から、それ以降に観察された最初の疼痛スコアの日付までの期間が短いものから順に約90例を抽出した。

[0236] [表12]

術後疼痛（PSP）の選択除外基準

項目	選択基準／除外基準	基準内容
疾患コード	選択基準	術後慢性痛、開胸手術後痛、椎弓切除術後痛を示すコードを有していること、または、乳房切除のコードおよび術後に神経障害／神経痛のコードを有していること
解析対象の痛み	選択基準	術後疼痛と確定診断される7日前以降に観察された疼痛（NRSまたはVASであること）をもつ患者
遺伝子変異	選択基準	1)、2)のいずれかであること 1) 染色体の両方にGOF型ハプロタイプを持つこと（GOF型患者） 2) 染色体の片方または両方にLOF型ハプロタイプを持つこと；片方の染色体のみにLOF型ハプロタイプを持つ場合は、もう片方の染色体に標準型ハプロタイプを持つこと（LOF型患者）
医師による診断確認	選択基準	医師が診療記録を確認し、医学的判断をもってPSPと診断しうる患者。例えば以下のような点が確認される。 1) 末梢神経を切断する侵襲性の高い手術の存在が確認できること 2) 神経症状の部位が手術を施行した部位と一致すること 3) 神経症状が典型的（灼けるような、など）であること
他のコホート	除外基準	他のコホートに係る疾患（PHN、DPNP）に罹患していないこと；ただし、PSPに罹患してから他のコホート疾患に罹患する前に疼痛スコアが記録されていれば対象患者に含める。

[0237] 以上示した基準によって、抽出された患者の診療情報の一部（背景情報、臨床情報など）および遺伝子情報（2本の染色体それぞれにおけるGOF型群またはLOF型群を特定するためのSNPs情報）をバイオバンクより入手した。

[0238] （2）疼痛スコアの抽出方法

記録されている診療情報の中の疼痛スコアは、必ずしも目的とする疾患（PHN、DPNP、PSP）のみによる痛みとは断定できない。そこで目的疾患以外による疼痛スコアへの影響を極力除外した上で解析を行う目的で、以下の通り疼痛スコアの選択除外基準を決めた。

[0239]

[表13]

## 疼痛スコアの抽出基準

項目	選択基準/ 除外基準	基準内容
時間軸における採用範囲	選択基準	各コホート疾患の診断日以降、診断日から3年後までの疼痛スコアを採用する
疼痛スコアのタイプ	選択基準	1) 疼痛スコアがNRSまたはVASで、0～10で評価できるものを採用する。つまり、5段階のスケールや、数字にならない評価(Mild/Moderate/Severeなど)は採用しない。 2) 想起時間が「現在」または「過去1か月以内」であること。つまり、例えば「過去3か月」を想起した疼痛スコアあるいは想起時間が不明の場合は採用しない。 3) 痛みの程度として、記録がある場合、「平均」であること(ただし「現在」についてはこのルールは当てはめない)。つまり、例えば「最悪の痛み」のスコアは採用しない。
四肢の切断	除外基準	四肢の切断があった場合、切断の手術以降の疼痛スコアは除外する。
術後急性痛と思われるスコア(PSPコホートのみ)	除外基準	PSPコホートにおいては、原因となる手術以降28日間の疼痛スコアは除外する。
根本治療のための手術以降のスコア(PHNコホートのみ)	除外基準	PHNコホートにおいては、根本治療を目的としたと考えられる手術コードがあれば、その手術日以降の疼痛スコアは除外する。
その他合併・既往	除外基準	疼痛スコアに大きな影響を与えると考えられる痛みを呈する疾患、あるいは疼痛評価に影響を与える疾患については、それぞれ個別の疾患コードに対し期間を設け、その期間内に存在する疼痛スコアは除外する。 例えば、開放骨折があった場合にはその疾患コードがついた日から90日間の疼痛スコアを除外する、あるいは、アルツハイマー型認知症があった場合にはその疾患コードがついた日以降すべての疼痛スコアを除外する、などである。
その他処置・手術	除外基準	疼痛スコアに大きな影響を与えると考えられる処置または手術は、それぞれ個別の処置コードに対し期間を設け、その期間内に存在する疼痛スコアは除外する。 例えば、動脈血採血の処置がなされた場合、その当日の疼痛スコアは除外する、などである。

[0240] 上表に従って抽出された疼痛スコアが解析対象となり、患者ごとの平均疼痛スコアを算出した。なお、上表に従った抽出の結果、解析対象となる疼痛スコアが無い患者は解析から除かれた。

[0241] 表13に従って抽出された疼痛スコアは、加療性及び治療効果変動性の観点で、「非治療期」「治療効果変動期」「治療効果安定期」の3つのタイプに分類された(図1)。

[0242] 1) 非治療期に観察されたと見做し得る疼痛スコア(Aタイプ疼痛スコア)  
2) 治療期に観察されたと見做し得る疼痛スコアであって、治療効果変動期に観察された疼痛スコア(B-1タイプ疼痛スコア)  
3) 治療期に観察されたと見做し得る疼痛スコアであって、治療効果安定期に観察された疼痛スコア(B-2タイプ疼痛スコア)。

[0243] (3) データ評価法

[0244] 本実施例の目的は、ヒトP2X7受容体遺伝子一塩基変異が神経障害性疼痛に与える影響評価であるから、抽出されたAタイプ疼痛スコア、B-1タイプ疼痛スコア、及びB-2タイプ疼痛スコアの3種類のうち、他の神経障害性疼痛治療薬の効果を出来る限り消失させる観点から、非治療期に観察されたと見做し得る疼痛スコア、すなわち、Aタイプ疼痛スコアのみを対象として、評価を行った(評価I)。

[0245] また、評価Iの結果、PSPの評価可能な症例がおらず、PSPに対する疼痛緩和の程度とも比較する観点から、抽出されたAタイプ疼痛スコア、B-1タイプ疼痛スコア、及びB-2タイプ疼痛スコアの3種類のうち、治療効果変動期の患者のスコアであるB-1タイプ疼痛スコアを除き、Aタイプ疼痛スコア及びB-2タイプ疼痛スコアを対象として評価を行った(評価II)。評価IIでは神経障害性疼痛治療薬治療期の患者(B-2タイプ疼痛スコア)を含んでいるが、神経障害性疼痛治療薬の使用患者数はGOF型群とLOF型群との間でほとんど差が無かったことから、神経障害性疼痛治療薬治療の影響には差が無いと見做し得る(厳密には、むしろGOF型群ではより強力なオピオイド鎮痛薬(モルヒネなど)が数多く処方されていたことから、GOF型群の疼痛スコアはLOF型群の疼痛スコアに比し、下がる傾向にあるものと想定され得る)。

[0246] 2. 試験結果

[0247] 前述のデータベースから抽出された各コホートの選択基準に合致する患者数は以下の通りであった。

[0248] [表14]

データベースから抽出された各コホートの症例数

コホート	症例数	
	GOF型群症例数	LOF型群症例数
PHN	42	39
DPNP	44	38
PSP	22	23

[0249] 抽出された各コホートの選択基準に合致する患者のAタイプ疼痛スコアは以下の通りであった。

[0250] [表15]

データベースから抽出された各コホートの症例のAタイプ疼痛平均値(評価I)

コホート	Aタイプ疼痛平均値		差分
	GOF型群のAタイプ疼痛平均値	LOF型群のAタイプ疼痛平均値	
PHN	5.36 (n=7)	5.56 (n=3)	-0.20
DPNP	6.53 (n=8)	4.76 (n=8)	1.77

※PSPにはAタイプ疼痛スコアを持つ患者がおらず、該当症例なし

※nは患者数を表す

[0251] ここで、Aタイプ疼痛は非治療中と見做し得る疼痛スコアであるから、各差分(GOF型群のAタイプ疼痛平均値-LOF型群のAタイプ疼痛平均値)は、各コホート又は3つのコホートで形成される神経障害性疼痛が、ヒトP2X7受容体機能を減弱する化合物の服薬によってどのような影響を受けるかを示していると考えられる。

[0252] すなわち、この結果は、DPNPの患者に対して、ヒトP2X7受容体機能を減弱する化合物を投与した場合、疼痛の緩和ないし治療に有効に(効率よく)作用しうる、理論的には、疼痛スコアが1.77低下するだろうことを示していると考えられる。

[0253] また、抽出された各コホートの選択基準に合致する患者のAタイプ及びB-2タイプ疼痛スコアは以下の通りであった。

## [0254] [表16]

データベースから抽出された各コホートの症例のAタイプ及びB-2タイプ疼痛平均値（評価II）

コホート	Aタイプ及びB-2タイプ疼痛平均値		差分
	GOF型群のAタイプ及びB-2タイプ疼痛平均値	LOF型群のAタイプ及びB-2タイプ疼痛平均値	
PHN	5.94 (n=24)	5.63 (n=20)	0.31
DPNP	6.33 (n=26)	5.62 (n=19)	0.71
PSP	6.30 (n=2)	5.94 (n=4)	0.36

※nは患者数を表す

[0255] この結果は、DPNPの患者に対して、ヒトP2X7受容体機能を減弱する化合物を投与した場合、疼痛の緩和ないし治療に有効に（効率よく）作用しうる、理論的には、疼痛スコアが0.71低下するだろうことを示していると考えられる。

また、PSPの患者に対して、ヒトP2X7受容体機能を減弱する化合物を投与した場合、疼痛の緩和ないし治療に有効に（効率よく）作用しうる、理論的には、疼痛スコアが0.36低下するだろうことを示していると考えられる。

[0256] 以上の結果から、神経障害性疼痛の中でも糖尿病性神経障害性疼痛（DPNP）及び術後疼痛（PSP）、とりわけ糖尿病性神経障害性疼痛（DPNP）に対して、ヒトP2X7受容体機能を減弱する化合物が優れた有効性を示すだろうと理論的に考察され得る。

[0257] [実施例6]

[0258] （ヒトP2X7受容体遺伝子一塩基変異が神経障害性疼痛治療薬効果に与える影響評価試験）

[0259] 1. 試験方法

[0260] （1）データ抽出・選択・除外方法

実施例5「1. 試験方法」「（1）症例の抽出方法」「（2）疼痛スコアの抽出方法」に準じて実施された。

[0261] （2）データ評価法

[0262] 本実施例の目的は、ヒトP2X7受容体遺伝子一塩基変異が神経障害性疼

痛治療薬効果に与える影響評価である。抽出されたAタイプ疼痛スコア、B-1タイプ疼痛スコア、及びB-2タイプ疼痛スコアの3種類のうち、B-1タイプ疼痛スコアは、治療期に観察されたと見做し得る疼痛スコアであって、治療効果変動期に観察された疼痛スコアであるから、治療効果の変動性を消失させる目的で、B-2タイプ疼痛スコアと、非治療期に観察されたAタイプ疼痛スコアの差分（B-2タイプ疼痛スコア-Aタイプ疼痛スコア）を評価した。

[0263] 2. 試験結果

[0264] [表17]

データベースから抽出された各コホートのGOF型群における、B-2タイプ疼痛スコア平均値-Aタイプ疼痛スコア平均値

コホート	GOF型群
PHN	-0.19 (n=3)
DPNP	-0.49 (n=8)
PHN・DPNP併合	-0.41 (n=11)

※PSPにはAタイプ疼痛スコアを持つ患者がおらず、該当症例なし

※nは患者数を表す

[0265] 評価数値がマイナスであれば疼痛スコアが減弱した、すなわち、疼痛が改善したと見做し得る。

[0266] 2コホートを観察すると、GOF型群においては疼痛が改善している。従って、神経障害疼痛治療薬を神経障害疼痛患者に投与する場合、とりわけヒトP2X7受容体機能亢進性を示す患者において良好な疼痛改善効果が期待できることが理論的に示されたと発明者らは考えている。

[0267] 2コホートの中で特に糖尿病性神経障害性疼痛（DPNP）患者コホートを観察すると、GOF型群における良好な疼痛改善効果がいっそうに際立っていることがわかる。従って、神経障害疼痛治療薬を糖尿病性神経障害性疼痛患者に投与する場合、とりわけヒトP2X7受容体機能亢進性を示す患者において極めて良好な疼痛改善効果が期待できることが理論的に示されたと発明者らは考えている。

[0268] なお、2コホート全体の患者の加療期に使用された神経障害性疼痛治療薬

を以下に列記する。これらは、三環系抗うつ薬（TCA）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）、カルシウムチャンネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬、局所麻酔薬、オピオイド鎮痛薬、ナトリウムチャンネル阻害薬、NMDA型グルタミン酸受容体阻害薬など多様である。また、これらは、各コホート、各群において、大きな偏りなく使用されていた（例えば神経障害性疼痛治療薬の使用患者数に差が無い等）ことから、前述の神経障害性疼痛治療薬は特に限定されず、広く神経障害性疼痛を緩和する治療薬であれば特に限定されないものと考察され得る。

[0269]

[表18]

加療期に使用されていた神経障害性疼痛治療薬（2例以上に使用され、かつ使用例数の多い順に列記される）

NO.	種類	化合物
1	カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬	ガバペンチン
2	オピオイド鎮痛薬	ヒドロコドン
3	局所麻酔薬	リドカイン
4	オピオイド鎮痛薬	オキシコドン
5	オピオイド鎮痛薬	フェンタニル
6	オピオイド鎮痛薬	ヒドロモルフォン
7	オピオイド鎮痛薬	モルヒネ
8	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）	デュロキセチン
9	カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニット結合薬	ブレガバリン
10	オピオイド鎮痛薬など	ヒドロコドン及びアセトアミノフェン配合剤
11	三環系抗うつ薬（TCA）	アミトリプチリン
12	オピオイド鎮痛薬	トラマドール
13	選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）	シタロプラム
14	選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）	セルトラリン
15	局所麻酔薬	ベンゾカイン
16	オピオイド鎮痛薬	メペリジン（ペチジン）
17	オピオイド鎮痛薬など	オキシコドン及びアセトアミノフェン配合剤
18	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）	ベンラファキシン
19	オピオイド鎮痛薬	コデイン
20	選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）	エスシタロプラム
21	ナトリウムチャネル阻害薬	オキシカルバゼピン
22	選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）	フルオキセチン
23	NMDA型グルタミン酸受容体阻害薬	ケタミン
24	ナトリウムチャネル阻害薬	ラモトリギン
25	その他	カブサイシン
26	三環系抗うつ薬（TCA）	ノリトリプチリン
27	オピオイド鎮痛薬	ブプレノルフィン
28	三環系抗うつ薬（TCA）	イミプラミン
29	選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）	パロキセチン
30	三環系抗うつ薬（TCA）	ドキシセピン
31	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）	ミルナシプラン
32	オピオイド鎮痛薬	ナルブフィン
33	オピオイド鎮痛薬	オキシコンチン
34	局所麻酔薬	コカイン
35	オピオイド鎮痛薬	メサドン
36	オピオイド鎮痛薬	オキシモルホン
37	オピオイド鎮痛薬	レミフェンタニル
38	オピオイド鎮痛薬	スフェンタニル
39	オピオイド鎮痛薬	タベンタドール
40	オピオイド鎮痛薬など	トラマドール及びアセトアミノフェン配合剤

## [0270] [実施例7]

（P2X7受容体拮抗性化合物のヒト中枢移行性確認試験）

適宜量の化合物7の健常人への反復経口投与により、化合物7の脳脊髄液中への十分な曝露が認められ、ヒトにおけるP2X7受容体拮抗性化合物の中枢組織移行性を確認した。

### 産業上の利用可能性

[0271] 本発明の医薬は神経障害性疼痛の緩和等に利用できる。本発明は医薬品産業において極めて有用である。

## 請求の範囲

[請求項1] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物を有効成分として含有する、患者におけるヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬。

[請求項2] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、下記のいずれの化合物及びその薬学的に許容される塩から選択された少なくとも1種である、請求項1に記載の医薬。

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5

－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド、

（5S，8S）－N－（2－クロロ－3，4－ジフルオロベンジル）－5－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド、

（5S，8S）－N－（2，4－ジクロロ－3－フルオロベンジル）－5－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド、

（5S，8S）－N－（2，4－ジクロロベンジル）－5－フルオロ－8－ヒドロキシ－8－（ヒドロキシメチル）－5，6，7，8－テトラヒドロキノリン－5－カルボキサミド。

[請求項3] P2X7受容体の機能が亢進している患者に投与される、ヒト神経障害性疼痛を緩和させるための医薬。

[請求項4] ヒト神経障害性疼痛が、ヒト糖尿病性末梢神経障害性疼痛（Diabetic Peripheral Neuropathic Pain；DPNP）である、請求項3に記載の医薬。

[請求項5] 患者が、P2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項6] 患者が、P2X7受容体機能亢進型患者である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項7] 神経障害性疼痛が、糖尿病性末梢神経障害性疼痛である、請求項1に記載の医薬。

[請求項8] 神経障害性疼痛が、術後疼痛である、請求項1に記載の医薬。

[請求項9] 患者が、P2X7受容体機能亢進型患者又はP2X7受容体機能無変化型患者である、請求項1、7又は8のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項10] 患者が、P2X7受容体機能亢進型患者である、請求項1、7又は8のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項11] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、  
(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、及び  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド  
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

[請求項12] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、  
(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、及び  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド  
からなる群から選択される化合物である、請求項 1 又は 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

[請求項13] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物を患者に投与することを含む、前記患者におけるヒト神経障害性疼痛を治療するための方法であって、前記神経障害性疼痛が糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び術後疼痛から選択される、方法。

- [請求項14] 患者が、P 2 X 7 受容体機能亢進型患者又は P 2 X 7 受容体機能無変化型患者である、請求項 1 3 に記載の方法。
- [請求項15] 患者が、P 2 X 7 受容体機能亢進型患者である、請求項 1 4 に記載の方法。
- [請求項16] 神経障害性疼痛が、糖尿病性末梢神経障害性疼痛である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- [請求項17] 神経障害性疼痛が、術後疼痛である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- [請求項18] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、下記の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法：
- (5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、
- (5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、
- (5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、
- (5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、
- (5 S, 8 S) - N - ( (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( ( R ) - 1 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) エチル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( 2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( 2, 4 - ジクロロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド。

[請求項19]

P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( 2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、及び

(5 S, 8 S) - N - ( 2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル ) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項13～17のいずれか1項に記載の方法。

- [請求項20] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、  
(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、及び  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド  
からなる群から選択される化合物である、請求項 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。
- [請求項21] 患者におけるヒト神経障害性疼痛を治療するための医薬の製造のための、P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物の使用。
- [請求項22] 神経障害性疼痛が、糖尿病性末梢神経障害性疼痛である、請求項 21 に記載の使用。
- [請求項23] 神経障害性疼痛が、術後疼痛である、請求項 21 に記載の使用。
- [請求項24] 患者が、P 2 X 7 受容体機能亢進型患者又は P 2 X 7 受容体機能無変化型患者である、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の使用。
- [請求項25] 患者が、P 2 X 7 受容体機能亢進型患者である、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の使用。
- [請求項26] P 2 X 7 受容体の機能を減弱させる化合物が、下記の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 21 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の使用：  
(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、  
(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル

) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - ( (R) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロ - 3 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボキサミド、

(5 S, 8 S) - N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5, 6, 7, 8 -

テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド。

[請求項27]

P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、

(5S, 8S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド、

(5S, 8S)-N-(2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド、及び

(5S, 8S)-N-(2-クロロ-4, 6-ジフルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項21~25のいずれか1項に記載の使用。

[請求項28]

P2X7受容体の機能を減弱させる化合物が、

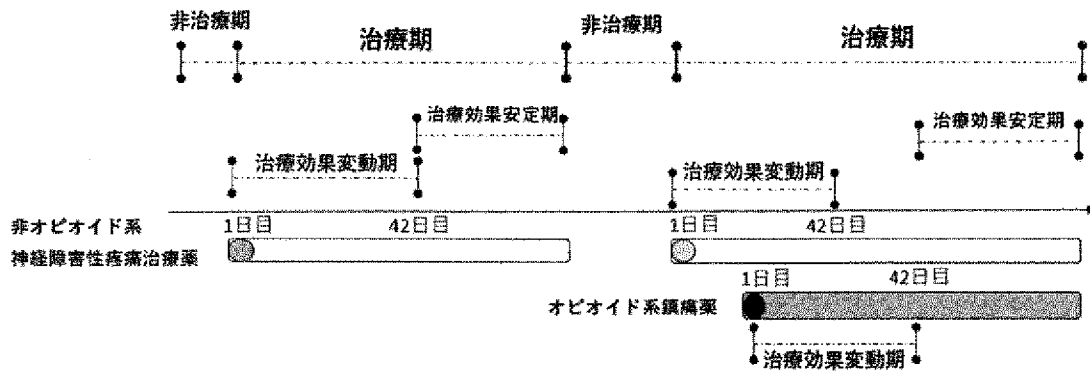
(5S, 8S)-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド、

(5S, 8S)-N-(2, 4-ジクロロ-6-フルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド、及び

(5S, 8S)-N-(2-クロロ-4, 6-ジフルオロベンジル)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-8-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-カルボキサミド

からなる群から選択される化合物である、請求項21~25のいずれか1項に記載の使用。

[図1]



非オピオイド系神経障害性疼痛治療薬の使用中にオピオイド系鎮痛薬が使用開始された場合は、オピオイド系鎮痛薬を使用開始してから42日間の治療効果変動期を追加する。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/043375

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 45/00</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/47</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/4709</b>(2006.01)i; <b>A61P 25/02</b>(2006.01)i; <b>A61P 29/02</b>(2006.01)i; <b>C07K 14/705</b>(2006.01)i; <b>C12N 15/12</b>(2006.01)i</p> <p>FI: A61K45/00; A61K31/47; A61P25/02 101; A61K31/4709; A61P29/02; C07K14/705; C12N15/12 ZNA</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K45/00; A61K31/47; A61K31/4709; A61P25/02; A61P29/02; C07K14/705; C12N15/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2021</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2021</p>		
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)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XU, Lan et al. The Mechanisms Underlying the Involvement of Spinal P2X7 Receptor in Painful Diabetic Neuropathy. Diabetes. 2017, vol. 66, No.Suppl.1, pp. A149-A150, abstract no. 573-P, ISSN 0012-1797	in particular, Results, Conclusion
Y	particularly, Results, Conclusions	1-28
X	ZHANG, Wenjun et al. The role and pharmacological properties of the P2X7 receptor in neuropathic pain. Brain Research Bulletin. 2020, vol. 155, pp. 19-28, Available online 25 November 2019, ISSN 0006-8993	1, 7, 13, 16, 21, 22
Y	in particular, p. 24, left column to p. 25, left column, fig. 4, 5	1-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 December 2021		18 January 2022
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
<p>Japan Patent Office (ISA/JP)</p> <p>3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915</p> <p>Japan</p>		Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YING, Yanlu et al. Over-expression of P2X7 receptors in spinal glial cells contributes to the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR) in rats. <i>Experimental Neurology</i> . 2014, vol. 261, pp. 836-843, ISSN 0014-4886 in particular, abstract, p. 839, right column, p. 841, left column to p. 843, left column, fig. 7	1, 8, 13, 17, 21, 23
Y		1-28
X	HONORE, Prisca et al. A-740003 [N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat. <i>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> . 2006, vol. 319, no. 3, pp. 1376-1385, ISSN 0022-3565 in particular, abstract, p. 1380, right column, p. 1383, left column to p. 1384, right column, table 3	1, 21
Y		1-28
X	KOBAYASHI, Kimiko et al. Induction of the P2X7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model. <i>Neuroscience Letters</i> . 2011, vol. 504, no. 1, pp. 57-61, ISSN 0304-3940 in particular, abstract, p. 60, right column, fig. 3	1, 21
Y		1-28
Y	JP 2020-514371 A (RAQUALIA PHARMA INC) 21 May 2020 (2020-05-21) claims, paragraphs [0005], [0064], [0066], [0069], examples 304, 306, 310, 312, 316, 319, 321, 326, 327, 329	1-28
Y	KAMBUR, Oleg et al. Genetic variation in P2RX7 and pain tolerance. <i>Pain</i> . 2018, vol. 159, pp. 1064-1073, ISSN 0304-3959 in particular, abstract, p. 1064, right column to p. 1065, left column, p. 1068, right column to p. 1069, right column, p. 1071, left column to p. 1072, left column	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25
Y	KAMBUR, O. et al. Genetic variation in P2RX7 and pain. <i>Scandinavian Journal of Pain</i> . 2016, vol. 12, no. 1, p. 127, ISSN 1877-8879 entire text	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25
Y	URSU, Daniel et al. Gain and loss of function of P2X7 receptors: mechanisms, pharmacology and relevance to diabetic neuropathic pain. <i>Molecular Pain</i> . 2014, vol. 10, article no. 37, ISSN 1744-8069 in particular, Abstract, Background, Discussion	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a.  forming part of the international application as filed:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - on paper or in the form of an image file.
  - b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2021/043375</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2020-514371 A	21 May 2020	WO 2018/168818 A1 claims, paragraphs [0005], [0064], [0066], [0069], examples 304, 306, 310, 312, 316, 319, 321, 326, 327, 329	
		US 2021/0085667 A1	
		US 2020/0405706 A1	
		EP 3609868 A1	
		TW 201837020 A	
		CA 3049192 A	
		AU 2018235561 A	
		CN 110382466 A	
		KR 10-2019-0129083 A	
		MX 2019010993 A	
		BR 112019017333 A	

---

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 29/02(2006.01)i; C07K 14/705(2006.01)i; C12N 15/12(2006.01)i</p> <p>FI: A61K45/00; A61K31/47; A61P25/02 101; A61K31/4709; A61P29/02; C07K14/705; C12N15/12 ZNA</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>A61K45/00; A61K31/47; A61K31/4709; A61P25/02; A61P29/02; C07K14/705; C12N15/12</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> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>国際調査で利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 (JDream111)</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 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年													
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年																						
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																						
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																						
<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>X</td> <td>XU, Lan et al., The Mechanisms Underlying the Involvement of Spinal P2X7 Receptor in Painful Diabetic Neuropathy, Diabetes, 2017, Vol.66, No.Suppl.1, pp.A149-A150, Abstract No.573-P, ISSN 0012-1797 特に、Results, Conclusion</td> <td>1, 7, 13, 16, 21, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>ZHANG, Wen-jun et al., The role and pharmacological properties of the P2X7 receptor in neuropathic pain, Brain Research Bulletin, 2020, Vol.155, pp.19-28, Available online 2019.11.25, ISSN 0006-8993 特に、第24頁左欄～第25頁左欄, Fig.4, 5</td> <td>1, 7, 13, 16, 21, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>YING, Yan-Lu et al., Over-expression of P2X7 receptors in spinal glial cells contributes to the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR) in rats, Experimental Neurology, 2014, Vol.261, pp.836-843, ISSN 0014-4886 特に、Abstract, 第839頁右欄, 第841頁左欄～第843頁左欄, Fig.7</td> <td>1, 8, 13, 17, 21, 23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-28</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" 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、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	XU, Lan et al., The Mechanisms Underlying the Involvement of Spinal P2X7 Receptor in Painful Diabetic Neuropathy, Diabetes, 2017, Vol.66, No.Suppl.1, pp.A149-A150, Abstract No.573-P, ISSN 0012-1797 特に、Results, Conclusion	1, 7, 13, 16, 21, 22	Y		1-28	X	ZHANG, Wen-jun et al., The role and pharmacological properties of the P2X7 receptor in neuropathic pain, Brain Research Bulletin, 2020, Vol.155, pp.19-28, Available online 2019.11.25, ISSN 0006-8993 特に、第24頁左欄～第25頁左欄, Fig.4, 5	1, 7, 13, 16, 21, 22	Y		1-28	X	YING, Yan-Lu et al., Over-expression of P2X7 receptors in spinal glial cells contributes to the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR) in rats, Experimental Neurology, 2014, Vol.261, pp.836-843, ISSN 0014-4886 特に、Abstract, 第839頁右欄, 第841頁左欄～第843頁左欄, Fig.7	1, 8, 13, 17, 21, 23	Y		1-28
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
X	XU, Lan et al., The Mechanisms Underlying the Involvement of Spinal P2X7 Receptor in Painful Diabetic Neuropathy, Diabetes, 2017, Vol.66, No.Suppl.1, pp.A149-A150, Abstract No.573-P, ISSN 0012-1797 特に、Results, Conclusion	1, 7, 13, 16, 21, 22																					
Y		1-28																					
X	ZHANG, Wen-jun et al., The role and pharmacological properties of the P2X7 receptor in neuropathic pain, Brain Research Bulletin, 2020, Vol.155, pp.19-28, Available online 2019.11.25, ISSN 0006-8993 特に、第24頁左欄～第25頁左欄, Fig.4, 5	1, 7, 13, 16, 21, 22																					
Y		1-28																					
X	YING, Yan-Lu et al., Over-expression of P2X7 receptors in spinal glial cells contributes to the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR) in rats, Experimental Neurology, 2014, Vol.261, pp.836-843, ISSN 0014-4886 特に、Abstract, 第839頁右欄, 第841頁左欄～第843頁左欄, Fig.7	1, 8, 13, 17, 21, 23																					
Y		1-28																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>28.12.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.01.2022</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>新留 素子 4U 2939</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																						

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	HONORE, Prisca et al., A-740003 [N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, Vol.319, No.3, pp.1376-1385, ISSN 0022-3565 特に、Abstract, 第1380頁右欄, 第1383頁左欄～第1384頁右欄, Table 3	1, 21
Y		1-28
X	KOBAYASHI, Kimiko et al., Induction of the P2X7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model, Neuroscience Letters, 2011, Vol.504, No.1, pp.57-61, ISSN 0304-3940 特に、Abstract, 第60頁右欄, Fig.3	1, 21
Y		1-28
Y	JP 2020-514371 A (ラクオリア創薬株式会社) 21.05.2020 (2020 - 05 - 21) 特許請求の範囲、段落[0005], [0064], [0066], [0069]、実施例304, 306, 310, 312, 316, 319, 321, 326, 327, 329	1-28
Y	KAMBUR, Oleg et al., Genetic variation in P2RX7 and pain tolerance, Pain, 2018, Vol.159, pp.1064-1073, ISSN 0304-3959 特に、Abstract, 第1064頁右欄～第1065頁左欄、第1068頁右欄～第1069頁右欄、第1071頁左欄～第1072頁左欄	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25
Y	KAMBUR, O. et al., Genetic variation in P2RX7 and pain, Scandinavian Journal of Pain, 2016, Vol.12, No.1, p.127, ISSN 1877-8879 全文	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25
Y	URSU, Daniel et al., Gain and loss of function of P2X7 receptors: mechanisms, pharmacology and relevance to diabetic neuropathic pain, Molecular Pain, 2014, Vol.10, Article No.37, ISSN 1744-8069 特に、Abstract, Background, Discussion	3-6, 9, 10, 14, 15, 24, 25

## 第 I 欄      ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a.  出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b.  国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c.  国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2.  さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/043375

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2020-514371	A	21.05.2020	WO	2018/168818	A1	
				Claims, Paragraphs			
				[0005], [0064], [0066],			
				[0069], Examples 304,			
				306, 310, 312, 316, 319,			
				321, 326, 327, 329			
				US	2021/0085667	A1	
				US	2020/0405706	A1	
				EP	3609868	A1	
				TW	201837020	A	
				CA	3049192	A	
				AU	2018235561	A	
				CN	110382466	A	
				KR	10-2019-0129083	A	
				MX	2019010993	A	
				BR	112019017333	A	

---