(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-540355
(P2023-540355A)
(43)公表日　令和5年9月22日(2023.9.22)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4402(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4402	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全13頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-515153(P2023-515153)
(86)(22)出願日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/074906
(87)国際公開番号　WO2022/053598
(87)国際公開日　令和4年3月17日(2022.3.17)
(31)優先権主張番号　20306009.0
(32)優先日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　505132183
アシスタンス プブリクーオピトウ ドゥ パリ
フランス国 エフー７５００４ パリ アベニュ ビクトリア ３
(71)出願人　506316557
サントル ナショナル ドゥ ラ ルシェルシュ シアンティフィック
フランス国 ７５７９４ パリ セデックス １６、リュ ミシェルーアンジュ、３
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　グレコ セリーヌ
フランス国 ７５０１２ パリ ブルヴァドゥ ルイイ ７６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　神経障害性疼痛の局所治療において使用するメピラミン

(57)【要約】
本発明は、神経障害性疼痛の局所治療及び予防において使用する、メピラミン、そのプロドラッグ及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物又はそのような化合物を含む組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
メピラミン、そのプロドラッグ及びその薬学的に許容可能な塩から選択される、神経障害性疼痛の局所治療又は予防において使用する化合物。
【請求項２】
メピラミン、そのプロドラッグ及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物を含む、神経障害性疼痛の治療又は予防において使用する局所組成物。
【請求項３】
前記神経障害性疼痛が、肢端紅痛症、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（ＨＮＰＰ）、有痛性神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、抗ＭＡＧ末梢神経障害、アミロイド神経障害、全身性肥満細胞症及び薬剤誘発性末梢神経障害を含む群から選択される疾患によって引き起こされる、請求項２に記載の使用のための局所組成物。
【請求項４】
溶液、ゲル、クリーム、軟膏、ローション、スプレー、エアロゾルスプレー、エアロゾルフォーム又はパッチの形態である、請求項２又は３に記載の使用のための局所組成物。
【請求項５】
前記化合物が、最終組成物の重量に対して、０．１重量％～３０重量％の濃度、好ましくは１０重量％の濃度、より好ましくは２０重量％の濃度である、請求項２～４のいずれか一項に記載の使用のための局所組成物。
【請求項６】
単位用量形態で処方される、請求項２～５のいずれか一項に記載の使用のための局所組成物。
【請求項７】
１日１回、１日２回、１日３回、１日おきに１回、１週間に３回、１週間に２回又は１週間に１回患部に適用される、請求項２～６のいずれか一項に記載の使用のための局所組成物。
【請求項８】
浸透促進剤を更に含む、請求項２～７のいずれか一項に記載の使用のための局所組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、神経障害性疼痛の局所治療及び予防において使用する、メピラミン、そのプロドラッグ及びその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物又はそのような化合物を含む組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
神経障害性疼痛は、末梢線維及び中枢ニューロンを含む体性感覚系の病変又は疾患によって引き起こされ、全人口の７％～１０％が罹患している。神経障害性疼痛の複数の原因が説明されており、その発生率は世界人口の高齢化により高まる可能性がある。神経障害性疼痛は、突然始まることも、急に治ることもなく、持続的な疼痛症状につながる慢性的な病態である。神経障害性疼痛は、薬剤処方及び医療供給者への訪問の増加と関連している。患者は、典型的には、ビリビリ、チクチクするような明確な痛みの感覚、又は電撃のよう、突き刺すよう、焼けるよう若しくは電気ショックのようであると表現される痛み、又は痛みのない刺激（軽い接触等）に起因する痛みに苦しむ。神経障害性疼痛の患者においては、睡眠障害、不安及び抑鬱が頻繁かつ深刻であり、慢性神経障害性疼痛の患者は、神経の損傷又は刺激に起因しない慢性非神経障害性疼痛の患者よりも生活の質が損なわれる。
【０００３】

伝統的な鎮痛剤（パラセタモール、非ステロイド性抗炎症剤）又は弱いオピオイドは、神経障害性疼痛と関連した症状のタイプを治療することに焦点を合わせていないため、神経障害性疼痛を患う患者は、典型的には、これらに反応しない。多くの患者は、エビデンスに基づいた治療を行っても十分な疼痛の緩和に達しないか、又は有害作用のために有効量に耐えられない。薬物療法で緩和することができない場合、難治性の神経障害性疼痛を有する限られた患者では、介入療法が検討される場合がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

したがって、現在行われている治療と比較して、副作用がない又は少ない代替的かつ有効な治療が依然として真に必要とされている。

【課題を解決するための手段】

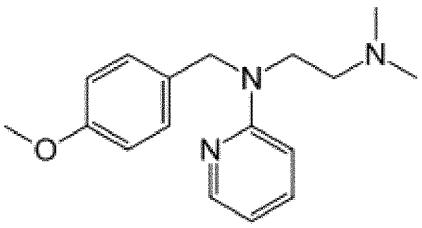
【０００５】

本発明は、神経障害性疼痛を治療又は予防する局所組成物を提供することにより、そのような必要性を満たすと考えられる。

【０００６】

メピラミンは、第１世代の式（Ｉ）の抗ヒスタミン剤である。

【化１】



(I)メピラミン

【０００７】

メピラミンは、古くからヒスタミンＨ１受容体逆アゴニストとして使用されている。メピラミンは、受容体のＧタンパク質共役型と結合し、Ｇｑ／１１媒介シグナル伝達を妨害するＨ１受容体のＧタンパク質共役不活性状態を促進する。メピラミンは、エフェクター細胞表面のＨ１受容体部位で結合するためにヒスタミンと競合し、ヒスタミン性浮腫、炎症及び掻痒の抑制をもたらす。

【０００８】

本発明者らは、驚くべきことに、疼痛感知において中心的な役割を果たすと考えられているナトリウムチャネルＮａｖ１．７に対してメピラミンが阻害効果を有し、現在行われている治療と比較して副作用なく、神経障害性疼痛の局所治療及び予防においてこの化合物を使用することができることを実証した。

【０００９】

したがって、本発明は、メピラミン、そのプロドラッグ及びその薬学的に許容可能な塩から選択される、神経障害性疼痛の局所治療又は予防において使用する化合物に関する。

【００１０】

さらに、本発明は、有効成分としての本発明による化合物と、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、神経障害性疼痛の治療又は予防に使用する局所組成物に関する。

【００１１】

さらに、本発明は、本発明による化合物又は組成物を有効量で、それを必要とする患者に対して局所投与することによって、神経障害性疼痛を治療及び／又は予防する方法に関する。

【００１２】

さらに、本発明は、神経障害性疼痛を治療及び／又は予防する局所薬剤の製造における

、本発明による化合物又は化合物を含む組成物の使用に関する。
【００１３】
本明細書において使用される場合、「メピラミン」（「ピリルアミン」とも呼ばれる）とは、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－メトキシベンジル）－Ｎ’－（２－ピリジル）エチレンジアミン分子、そのエナンチオマー、ラセミ混合物、多形体、塩、溶媒和物、エステル又は水和物を指す。
【００１４】
本発明において、「プロドラッグ」とは、投与後に代謝（すなわち体内で変換）されて薬理学的に有効な薬剤になる化合物を指す。本発明において、「メピラミンのプロドラッグ」という表現は、投与後にメピラミンに代謝される任意の化合物を指す。
【００１５】
本発明において、「薬学的に許容可能な」は、医薬組成物の調製において有用であり、概ね安全であり、無毒であり、かつ生物学的にもそれ以外でも望ましくないものではなく、獣医学的及びヒト医薬用途の両方において許容されることを意味するものとする。
【００１６】
化合物の「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で定義されるように薬学的に許容可能され、かつ親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味するものとする。
【００１７】
メピラミンの塩には、本出願の化合物において存在する酸性基又は塩基性基の塩が含まれる。メピラミンの薬学的に許容可能な塩には、マレイン酸メピラミン（「Ａｎｔｈｉｓａｎ」の商品名で市販されている）又は酢酸ピリルアミンが含まれるが、これらに限定されるものではない。
【００１８】
本発明において、「神経障害性疼痛」という用語は、体性感覚神経系の病変又は疾患によって引き起こされる疼痛を指す。
【００１９】
或る実施の形態において、神経障害性疼痛は、肢端紅痛症、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（ＨＮＰＰ）、有痛性神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、抗ＭＡＧ末梢神経障害、アミロイド神経障害、全身性肥満細胞症及び薬剤誘発性末梢神経障害を含む群から選択される疾患によって引き起こされる。
【００２０】
「肢端紅痛症（Erythromelalgia）」（又は「先端紅痛症（erythermalgia）」）は、主に足と、頻度はより低いが手とを侵す稀な病態であり、罹患した四肢の激しい灼熱痛、重度の発赤（紅斑）及び皮膚温度の上昇を特徴とする。最近の報告によって、神経障害成分を示す遠心性小神経線維の関与が明らかとなった。肢端紅痛症は、原因不明で無作為に（散発的に）発生するように見える場合もあれば、常染色体優性遺伝を示唆する家族性である場合もある。原発性肢端紅痛症は、電位依存性ナトリウムチャネルサブタイプＮａｖ１．７をコードする電位依存性ナトリウムチャネルαサブユニット遺伝子ＳＣＮ９Ａの変異と関係している。
【００２１】
「化学療法誘発性末梢神経障害」（すなわち「ＣＩＰＮ」）は、抗腫瘍剤によって引き起こされる最も頻繁な副作用の１つである。ＣＩＰＮは、癌患者における患者数が多いため、癌患者及び癌克服者の両方にとって大きな問題となっている。末梢感覚、運動及び自律神経ニューロンに損傷を与え、ＣＩＰＮの発症をもたらす物質群としては、主に以下の６つがある：白金系抗腫瘍剤、ビンカアルカロイド、エポチロン（イキサベピロン）、タキサン、プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブ）及び免疫調節剤（サリドマイド）。臨床的には、通常、感覚症状がまず発症し、足及び手に関与し、四肢の最遠位部分が最大の障害を示す典型的な「手袋靴下型」神経障害として現れるのが一般的である。症状には、しびれ、うずき、触覚の変化、振動障害、接触及び高温又は低温によって誘発される錯感覚（paresthesias）及び異常感覚（dysesthesias）が含まれる。さらに、機械的又は熱

的な異痛症（allodynia）又は痛覚過敏（hyperalgesia）だけではなく、自発的な焼けるような、電撃のような又は電気ショックのような痛みを含む痛みの感覚が頻繁に発生する。重症の場合、これらの症状は知覚の喪失に進行する可能性がある。

【００２２】

「遺伝性圧脆弱性ニューロパチー」（すなわち「ＨＮＰＰ」）は、圧迫、負傷及び使用に対して神経が次第に敏感になる遺伝性障害である。神経が圧迫されると、患部のビリビリ感、しびれ、痛み、衰弱、筋萎縮及び麻痺も引き起こす可能性がある。

【００２３】

「有痛性神経ジストロフィー」（又は「複合性局所疼痛症候群」すなわち「ＳＤＲＣ」）は、紅斑、浮腫、機能障害、感覚及び血管運動障害を特徴とする痛みを伴う疾患である。ＣＲＰＳの診断は、臨床徴候及び症状のみに基づいており、除外するために他の形態の慢性疼痛と比較する。

【００２４】

「糖尿病性神経障害」は、糖尿病を患う人々の５０％をも侵し得る深刻な糖尿病合併症である。糖尿病性神経障害は、ほとんどの場合、下肢の神経を損傷する。影響を受ける神経に応じて、糖尿病性神経障害の症状は、下肢の痛み及びしびれから、消化器系、尿路、血管及び心臓の問題にまで広がる可能性がある。

【００２５】

「抗ＭＡＧ末梢神経障害」は、体自体の免疫系が重要な糖タンパク質（ミエリン関連糖タンパク質、すなわちＭＡＧ）に対する抗体を発現する際に発生する非常に希少な疾患である。ＭＡＧは健康な末梢神経系を維持するために不可欠である。この障害は、主に、四肢（手及び足）における遠位感覚喪失、患肢のビリビリ感、軽度から中等度の震え及び歩行困難につながり得る平衡障害を特徴とする。

【００２６】

「アミロイド神経障害」は、多様な臨床兆候を呈し得る異質な疾患群である「アミロイドーシス」の一種である。この障害は、最終的に正常組織の構造及び機能の障害につながる、不溶性で誤って組み立てられた線維タンパク質の組織沈着を特徴とする。現在までに、３０個のタンパク質が主なアミロイド線維成分として特定されている。病因に応じて、アミロイド沈着は様々な臓器系に影響を及ぼす可能性があり、末梢の運動、感覚及び自律神経にも影響を及ぼす可能性がある。

【００２７】

「全身性肥満細胞症」は、１つ以上の臓器に肥満細胞が蓄積することを特徴とする様々な希少疾患の一種である。これは３つの主な群：皮膚に局限して関与する皮膚肥満細胞症（ＣＭ）と、皮膚及び他の組織、例えば、骨髄、胃腸管又は神経障害性疼痛を引き起こす神経等の浸潤を伴う全身性肥満細胞症（ＳＭ）とに分類される。

【００２８】

「薬剤誘発性末梢神経障害」は、現在の臨床で使用されており、純粋感覚神経障害又は混合感覚運動神経障害を引き起こし得る薬剤によって引き起こされる。その例としては、抗菌剤、例えば、イソニアジド、エタンブトール、エチオナミド、ニトロフラントイン及びメトロニダゾール等；抗腫瘍剤、特にビンカアルカロイド；心血管薬、例えば、ペルヘキシリン及びヒドララジン等；催眠薬及び向精神薬、特にメタカロン；抗リウマチ薬、例えば、金、インドメタシン及びクロロキン等；抗痙攣薬、特にフェニトイン；並びに他の薬剤が挙げられる。

【００２９】

或る実施の形態においては、本発明による化合物又は化合物を含む組成物は、患者において電位依存性ナトリウムチャネルＮａＶ１．７を阻害するために投与される。

【００３０】

本発明によると、「治療」とは、神経障害性疼痛の発症の抑制、更に特に退行、好ましくは消失を意味する。

【００３１】

本発明によると、「予防」とは、神経障害性疼痛の出現の防止又は遅延を意味する。
【００３２】
本発明による治療又は予防は、ヒト又は動物に適用される。
【００３３】
本発明によると、「局所」とは、本発明による化合物又は組成物が、皮膚表面又は粘膜への適用によって投与されることを意味する。
【００３４】
本発明による局所組成物は、特に、局所的な適用を可能とする任意の形態、例えば、クリーム、ゲル、軟膏、溶液、ローション、スプレー、エアロゾルスプレー、エアロゾルフォーム又はパッチ等とすることができる。好ましくは、本発明による組成物はクリーム又はゲルの形態である。
【００３５】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、アプリケータ、例えば、ロールオン、スティック、含浸ワイプ又は含浸手袋等によって皮膚に適用することができる。
【００３６】
或る実施の形態において、本発明の組成物は、ポンプパックから又はエアロゾル容器から分注することもできる。
【００３７】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、最終組成物の重量に対して、０．１重量％～３０重量％、特に５重量％～３０重量％、更に特に１０重量％～２０重量％の濃度で本発明による化合物を含む。
【００３８】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、最終組成物の重量に対して、０．１重量％、０．２重量％、０．３重量％、０．４重量％、０．５重量％、０．６重量％、０．７重量％、０．８重量％、０．９重量％、１重量％、２重量％、３重量％、４重量％、５重量％、６重量％、７重量％、８重量％、９重量％、１０重量％、１１重量％、１２重量％、１３重量％、１４重量％、１５重量％、１６重量％、１７重量％、１８重量％、１９重量％、２０重量％、２１重量％、２２重量％、２３重量％、２４重量％、２５重量％、２６重量％、２７重量％、２８重量％、２９重量％又は３０重量％の濃度で本発明による化合物を含む。
【００３９】
好ましい実施の形態において、本発明の局所組成物は、１０％の濃度で本発明による化合物を含む。
【００４０】
別の好ましい実施の形態において、本発明の局所組成物は、２０％の濃度で本発明による化合物を含む。
【００４１】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、単位用量形態で処方される。
【００４２】
本発明による化合物又は局所組成物は、１日に１回以上投与され、期間は、痛みの強さによって変更可能であり、当業者又は施術者によって容易に調節可能である。
【００４３】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、１日１回、１日２回、１日３回、１日おきに１回、１週間に３回、１週間に２回又は１週間に１回患部に適用される。
【００４４】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は疼痛発作前に適用される。
【００４５】
或る実施の形態において、本発明の局所組成物は疼痛発作中に適用される。
【００４６】
或る実施の形態において、局所組成物は、肢端紅痛症、化学療法誘発性末梢神経障害（

ＣＩＰＮ）、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（ＨＮＰＰ）、有痛性神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、抗ＭＡＧ末梢神経障害、アミロイド神経障害、全身性肥満細胞症及び薬剤誘発性末梢神経障害を含む群から選択される疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛を治療又は予防するために、メピラミンを１０％の濃度で含む。

【００４７】

或る実施の形態において、局所組成物は、肢端紅痛症、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（ＨＮＰＰ）、有痛性神経ジストロフィー、糖尿病性神経障害、抗ＭＡＧ末梢神経障害、アミロイド神経障害、全身性肥満細胞症及び薬剤誘発性末梢神経障害を含む群から選択される疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛を治療又は予防するために、メピラミンを２０％の濃度で含む。

【００４８】

本発明によると、「薬学的に許容可能な賦形剤」とは、組成物の他の成分と適合し、ヒト又は動物に投与された場合に有害作用、アレルギー反応又は他の望ましくない反応を生じない賦形剤を意味する。

【００４９】

本発明によると、「賦形剤」とは、特に、１つ以上の界面活性剤、例えば、マクロゴール、ヒドロキシステアリン酸、エトキシル化脂肪酸エステル、エトキシル化脂肪アルコール；１つ以上の溶媒、例えば、オクチルドデカノール、プロピレングリコールジカプリロカプレート等；１つ以上の水溶性ポリマー、例えば、ＰＶＰ、ヒアルロン酸若しくはヒアルロン酸ナトリウム；１つ以上の増粘剤、例えば天然若しくは半合成ガム等；１つ以上のゲル化剤、例えばカルボマー；１つ以上の無機充填剤、例えば、酸化亜鉛、タルク、粘土；セテアリルアルコール等の１つ以上の乳化剤；１つ以上の防腐剤、例えばフェノキシエタノール；１つ以上の抗菌剤；１つ以上の防腐剤；１つ以上の抗酸化剤、例えば酢酸トコフェロール；１つ以上のキレート剤、例えばＥＤＴＡ；１つ以上の顔料；１つ以上のフレグランス；１つ以上の着色剤；１つ以上のｐＨ調節剤、例えば、塩、酸、塩基等；又はそれらの混合物を意味する。

【００５０】

或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、浸透促進剤を更に含む。

【００５１】

本発明によると、「浸透促進剤」とは、皮膚の表面に適用された薬剤の経皮浸透を促進する化学物質を意味する。例えば、浸透促進剤は、アルコール、アミド、エステル、グリコール、脂肪酸、ピロリドン、スルホキシド、界面活性剤、テルペン、尿素、シクロデキストリン、水、ビタミンＥ又はリン脂質から選択することができる。

【００５２】

或る実施の形態において、局所組成物は、上記化合物の経皮拡散を可能とする基剤を更に含む。特に、このような基剤は、Ｅｘｃｉｐｉａｌ Ｈｙｄｒｏｃｒｅｍｅ（商標）、Ｃｏｄｅｘｉａｌ Ｏｂａｓｅ（商標）、Ｐｅｎｔｒａｖａｎ（商標）、Ｐｅｎｔｒａｖａｎ（商標）Ｐｌｕｓ、Ｐｈｙｔｏｂａｓｅ（商標）、Ｌｉｐｏｖａｎ（商標）及びＰｌｕｒｏｎｉｃ Ｌｅｃｉｔｈｉｎ Ｏｒｇａｎｏｇｅｌ（ＰＬＯ）を含む群から選択することができ、好ましくはＰｅｎｔｒａｖａｎ（商標）、好ましくはＥｘｃｉｐｉａｌ Ｈｙｄｒｏｃｒｅｍｅ（商標）又はＣｏｄｅｘｉａｌ Ｏｂａｓｅ（商標）である。

【００５３】

或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、最終組成物の重量に対して、０．１重量％～３０重量％の濃度、好ましくは１０重量％の濃度、より好ましくは２０重量％の濃度でメピラミンを含む。

【００５４】

或る実施の形態において、本発明の局所組成物は、Ｅｘｃｉｐｉａｌ Ｈｙｄｒｏｃｒｅｍｅの基剤中に、最終組成物の重量に対して、０．１重量％～３０重量％の濃度、好ましくは１０重量％の濃度、より好ましくは２０重量％の濃度でメピラミンを含む。

【００５５】

以下の実施例は、当業者に、本発明をどのように作り上げ使用するかについての完全な開示及び説明を提供するために提示するものであって、本発明者らが本発明として考える範囲を限定することを意図してもいなければ、以下の実験が、全ての又は唯一の行われた実験であることを意図してもいない。本発明は、その具体的な実施形態を参照して説明されてきたものの、当業者には当然のことながら、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことが可能であり、また等価物で置き換えることが可能である。また、特定の状況、材料、組成物、プロセス、単数又は複数のプロセス工程を、本発明の目的、趣旨、及び範囲に適合させるために多くの変更を行うことが可能である。そのような変更は全て、本明細書に添付される特許請求の範囲内にあるものとする。

【図面の簡単な説明】

【００５６】

【図１】Ａ）濃度を上昇させたメピラミン（０μＭ～１００μＭ）の存在下でのヒトＮａｖ１．７電流トレース群を示すグラフである。電流は、－１００ｍＶ（上）又は－６０ｍＶ（下）の保持電位から０ｍＶまで、５０ｍｓの脱分極パルスによって誘発した。電圧ステップは１５ｓごとに印加した。Ｂ）Ａにおける実験から得られたメピラミンによるヒトＮａｖ１．７阻害に対する累積用量反応曲線を示すグラフである。IC_{50}値は、－６０ｍＶのＶｈで４μＭ±０．１μＭ（白丸）又は－１００ｍＶのＶｈで１５．３μＭ±０．１μＭ（黒丸）であった。各データ点は、平均±ＳＥＭ（ｎ＝４～１０）である。Ｃ）細胞を－１００ｍＶの保持電位から様々な電位まで脱分極するプロトコル（挿入図）を使用して記録したｈＮａｖ１．７電流の代表的なＩ－Ｖ曲線群を示すグラフである。Ｄ）Ｃにおける実験から得られた正規化ヒトＮａｖ１．７活性化曲線を示すグラフである。１次ボルツマン関係（ｎ＝１６）を使用して曲線を適合した。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【００５７】

実施例１－メピラミンは異種発現ヒトＮａｖ１．７チャネルを阻害する

方法

ヒト胎児腎臓（ＨＥＫ）２９３Ｔ細胞を、Haoらの（Neuron, 2013, 77:899-914）に記載されているように培養し、ヒトＮａｖ１．７（ｈＮａｖ１．７）及び緑色蛍光タンパク質クローンによる同時トランスフェクションの４８時間後に記録した。細胞内溶液で充填すると２ＭΩ～３ＭΩの抵抗を有するホウケイ酸電極（Harvard Apparatus）を使用して、パッチクランプ記録を行った。記録はＡｘｏｐａｔｃｈ　２００Ｂ増幅器（Axon Instruments）を使用して室温（２０℃～２４℃）で行い、１ｋＨｚでフィルタリングし、５ｋＨｚ～２０ｋＨｚでデジタルサンプリングした。ｐＣｌａｍｐ　１０．２によりデータ取得を行い、Ｐｒｉｓｍ　４ソフトウェアを使用してデータを分析した。

【００５８】

電圧クランププロトコルの場合、電流はＰ／６プロトコルを使用してリークを差し引いた。７５％～８０％の直列抵抗補償を使用して、電圧誤差を最小限にした。細胞内ピペット溶液は、１３０ｍＭのＣｓＣｌ、１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、８ｍＭのＮａＣｌ、０．４ｍＭのＮａＧＴＰ、４ｍＭのＭｇＡＴＰ、１ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭの$CaCl_2$及び１０ｍＭのＥＧＴＡからなるものであった（ＣｓＯＨでｐＨ７．３に調節、約３００ｍＯｓｍ／ｌ）。細胞外溶液はＮａ＋の濃度が低下していた：５５ｍＭのＴＥＡＣｌ、１００ｍＭのスクロース、３０ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＫＣｌ、２．５ｍＭの$CaCl_2$、１ｍＭの$MgCl_2$、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１０ｍＭのグルコース（ｐＨ７．３５、３００ｍＯｓｍ／ｌ）。メピラミンのストック溶液（５０μＭ、Sigma）を蒸留水に溶解させた。５ｍＬ／分の流速で細胞を浴液で灌流させた。

【００５９】

メピラミンの用量反応曲線を、Ｈｉｌｌ式：$I/I_{max}=[M]^{nH}/(IC_{50}{}^{nH}+[M]^{nH})$（式中、$IC_{50}$は半数阻害濃度であり、ｎＨはＨｉｌｌ係数である）にて適合させた。活性化曲線（Ｇ－Ｖ）を、ボルツマン関数：$G/G_{max}=1/(1+$

ｅｘｐ［（Ｖ１／２－Ｖ）／ｋ］）（式中、Ｇ／Ｇｍａｘは正規化されたコンダクタンスであり、Ｖ１／２は最大コンダクタンス活性の半分の電圧であり、ｋは勾配係数である）を用いて適合させた。データは平均±ＳＥＭとして示した。

【００６０】

ｎが７を超える場合データの正規性を試験してから、適宜、パラメトリック又はノンパラメトリック統計検定を使用した。試料が７未満の場合の統計分析では、マン・ホイットニーのノンパラメトリック検定及びウィルコクソン検定を使用した。行動アッセイは、ダン事後検定を伴うクラスカル・ウォリス検定、又は二元配置分散分析の検定とそれに続くボンフェローニ事後検定を用いて分析した。図の凡例は、特定の実験に対してどの検定を使用したかを示している。ｐ＜０．０５の場合、差が有意であるとみなした。

【００６１】

結果

図１に示すように、メピラミンは異種発現ヒトＮａｖ１．７チャネルを阻害する。さらに、これらの結果から、メピラミンがヒスタミンの非存在下及びＨ１受容体の非存在下で、ＨＥＫ細胞におけるＮａｖ１．７チャネルを阻害することが分かる。これは、メピラミンの効果がＨ１受容体と無関係であることを示している。

【００６２】

実施例２－メピラミンによる局所治療により神経障害性疼痛が低減する

抗鬱薬又は抗癲癇薬による経口治療で陽性結果がなく、局所アミトリプチリン又は局所アンブロキソールが有効ではない神経障害を患っている２９人の患者を、メピラミン１０％のクリームを１日２回適用することにより治療した。

【００６３】

患者：

患者１、男性、４歳、肢端紅痛症
患者２、女性、１０歳、肢端紅痛症
患者３、男性、１５歳、肢端紅痛症
患者４、男性、４８歳、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）
患者５、女性、５７歳、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（ＨＮＰＰ）
患者６、女性、１９歳、有痛性神経ジストロフィー
患者７、女性、３８歳、肢端紅痛症
患者８、男性、１６歳、肢端紅痛症
患者９、女性、６０歳、肢端紅痛症
患者１０、男性、５８歳、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）
患者１１、男性、８０歳、アミロイド神経障害
患者１２、女性、６２歳、糖尿病性神経障害
患者１３、女性、７２歳、抗ＭＡＧ神経障害
患者１４、女性、５２歳、肥満細胞症誘発性神経障害
患者１５、男性、６６歳、薬剤誘発性神経障害
患者１６、女性、６９歳、坐骨神経損傷
患者１７、男性、２５歳、先端紅痛症
患者１８、男性、３４歳、ＣＩＰＮ
患者１９、女性、７５歳、ＣＩＰＮ
患者２０、男性、９歳、外骨腫疾患に関連する神経障害
患者２１、女性、４６歳、ＣＯＶＩＤ１９によって誘発された先端紅痛症
患者２２、女性、７５歳、放射線誘発性神経叢障害
患者２３、女性、６５歳、未確定の末梢神経障害
患者２４、女性、８歳、先端紅痛症
患者２５、男性、１５歳、肘の外傷後神経障害
患者２６、男性、４９歳、ＣＩＰＮ
患者２７、女性、５３歳、単純型表皮水泡症による末梢神経障害（手）

患者２８、女性、７７歳、ＣＩＰＮ
患者２９、男性、７６歳、ＣＩＰＮ
【００６４】
試験した全ての患者について、神経障害性疼痛の劇的な軽減が観察された。７日未満で灼熱感、うずき、電気ショックが消失し、１ヶ月でうずきが完全に軽減し、１ヶ月で平均４ポイント低減した（０（痛みなし）～１０（想像できる最大の痛み）までのＶＡＳ疼痛スコアを使用）。１日に数回灼熱感のピークを経験する肢端紅痛症による神経障害性疼痛を有する８人の患者の場合には、痛みのピーク時に局所メピラミンを適用することで、１０分未満で危機を脱する。
【図面】
【図１】

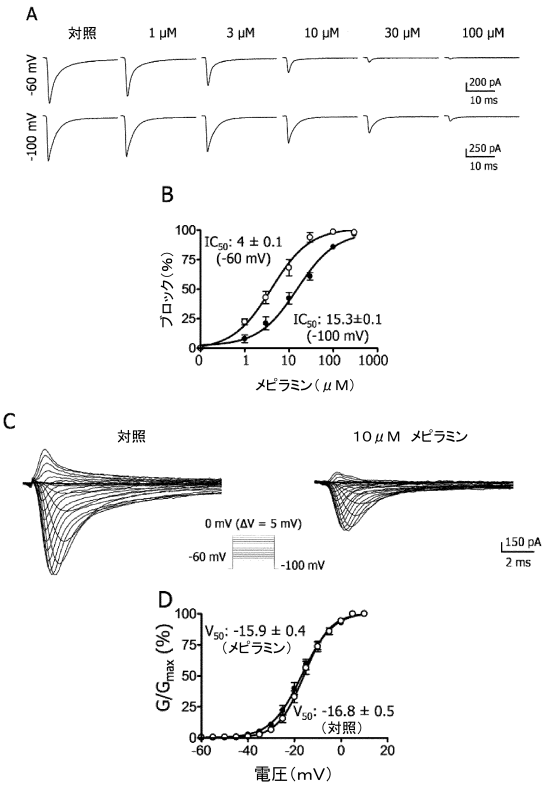


FIGURE 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/074906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/44 A61P21/00
ADD.

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)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YOSHIDA ET AL: "Intrathecally-administered histamine facilitates nociception through tachykinin NK"1 and histamine H"1 receptors: A study in histidine decarboxylase gene knockout mice", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 522, no. 1-3, 17 October 2005 (2005-10-17), pages 55-62, XP005116966, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2005.08.037 figures 3d,3f ----- -/--	1-8

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 December 2021	05/01/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Loher, Florian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/074906

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GALEOTTI N ET AL: "Antihistamine antinociception is mediated by Gi-protein activation", NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 109, no. 4, 22 February 2002 (2002-02-22), pages 811-818, XP002600978, ISSN: 0306-4522, DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00537-1 page 881	1-8
Y	GELGOR L ET AL: "Injectable aspirin and mepyramine abolish post-ischaemic hyperalgesia in rats", PAIN, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 3, 1 September 1986 (1986-09-01), pages 353-359, XP025425051, ISSN: 0304-3959, DOI: 10.1016/0304-3959(86)90063-1 [retrieved on 1986-09-01] figure 2	1-8
Y	MOBARAKEH JALAL IZADI ET AL: "Interaction of histamine and calcitonin gene-related peptide in the formalin induced pain perception in rats.", BIOMEDICAL RESEARCH (TOKYO, JAPAN) JUN 2011, vol. 32, no. 3, June 2011 (2011-06), pages 195-201, XP002802248, ISSN: 1880-313X the whole document	1-8
Y	SELTZER Z ET AL: "Neuropathic pain behavior in rats depends on the afferent input from nerve-end neuroma including histamine-sensitive C-fibers", NEUROSCIENCE LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 128, no. 2, 22 July 1991 (1991-07-22) , pages 203-206, XP024361197, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/0304-3940(91)90261-Q [retrieved on 1991-07-22] figure 3	1-8

1

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/107(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/107		
Ａ６１Ｋ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*9/70 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/70	４０１	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

(72)発明者　デルマス パトリック
フランス国 １３８８０ ヴロー アベニュー ドゥ トゥールーズ ロートレック ２９

Ｆターム（参考）　4C076 AA09 AA11 AA17 AA24 AA72 BB31 CC01 FF70
4C086 AA01 AA02 BC17 MA01 MA04 MA13 MA17 MA28 MA32 MA63
NA14 ZA01 ZA08 ZC02