

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008 年 11 月 13 日 (13.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/136374 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/407 (2006.01) C07D 491/052 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01)
- (74) 代理人: 清水 尚人 (SHIMIZU, Naoto); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/058011
- (22) 国際出願日: 2008 年 4 月 25 日 (25.04.2008)
- (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 2007-116616 2007 年 4 月 26 日 (26.04.2007) JP  
特願 2007-326744  
2007 年 12 月 19 日 (19.12.2007) 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 興井 隆 (KYOI, Takashi) [JP/JP]; 〒6100101 京都府城陽市平川長筵 4-36 Kyoto (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING PERIPHERAL NEUROPATHY CAUSED BY THE ADMINISTRATION OF ANTICANCER AGENT

(54) 発明の名称: 抗癌剤投与に伴う末梢神経障害抑制用医薬組成物

(57) Abstract: The invention aims at providing mainly a pharmaceutical composition for inhibiting peripheral neuropathy caused by the administration of an anticancer agent. The invention relates to a pharmaceutical composition for inhibiting peripheral neuropathy caused by the administration of an anticancer agent which composition contains as the active ingredient a compound selected from the group consisting of (±)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-acetic acid, (+)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-acetic acid, and (-)-1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- [3,4-b]-indole-1-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明の目的は、主として、抗癌剤投与に伴う末梢神経障害を抑制するための医薬組成物を提供することにある。本発明は、(±)-1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸、(+)-1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸及び(-)-1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸からなる群より選択される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗癌剤を投与することにより生じる末梢神経障害を抑制するための医薬組成物に関するものである。

## 明 細 書

抗癌剤投与に伴う末梢神経障害抑制用医薬組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、抗癌剤投与に伴う末梢神経障害を抑制するための医薬組成物に関するものである。

背景技術

- [0002] 悪性腫瘍に対する抗癌剤治療において、パクリタキセル等の抗癌剤投与に伴い、副作用として、アロディニア、知覚過敏又は知覚鈍麻等の末梢神経障害が生じることが報告されている(例えば、非特許文献1を参照)。かかる末梢神経障害に対する有効な治療方法は確立されておらず、患者の日常生活の質が低下することが、大きな問題となっている(例えば、非特許文献2を参照)。

- [0003] (±)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸(一般名:エトドラク)(以下、「化合物A」という)は、シクロオキシゲナーゼ2の選択的な阻害活性を有する、非ステロイド性抗炎症剤として知られており、世界約60カ国で既に販売されている(例えば、非特許文献3を参照)。日本においては、1994年から関節リウマチ、変形性関節症等を適応症として販売されている。

- [0004] 非特許文献1:Dougherty PM et al, Pain, 109, 132-142(2004)

非特許文献2:Kuroi K et al, Brest Cancer, 11, 92-99(2004)

非特許文献3:Kawai S et al, Inflamm Res, Suppl2, 102-106(1998)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明の目的は、主として、抗癌剤投与に伴う末梢神経障害を抑制するための医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者は、化合物A、(+)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸(以下、「化合物B」という)及び(-)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸(以下、「化合物C」

という)が、抗癌剤を投与することにより生じる末梢神経障害を抑制することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、化合物A、化合物B及び化合物Cからなる群より選択される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗癌剤を投与することにより生じる末梢神経障害を抑制するための医薬組成物(以下、「本発明組成物」という)である。

### 図面の簡単な説明

- [0007] [図1]図1は、パクリタキセルの投与開始日から8日目及び15日目の末梢神経障害に対する化合物Bのメグルミン塩の抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0008] [図2]図2は、パクリタキセルの投与開始日から15日目の末梢神経障害に対する化合物A、インドメタシン及びセレコキシブの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0009] [図3]図3は、パクリタキセルの投与開始日から15日目の末梢神経障害に対する化合物Bの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0010] [図4]図4は、パクリタキセルの投与開始日から15日目の末梢神経障害に対するジクロフェナクの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0011] [図5]図5は、パクリタキセルの投与開始日から15日目の末梢神経障害に対するメロキシカムの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0012] [図6]図6は、シスプラチンの投与開始日から8日目及び15日目の末梢神経障害に対する化合物Bのメグルミン塩の抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0013] [図7]図7は、オキサリプラチンの投与開始日から8日目及び15日目の末梢神経障害に対する化合物A及び化合物Bの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0014] [図8]図8は、ビンクリスチンの投与開始日から7日目及び14日目の末梢神経障害に対する化合物A及び化合物Bの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0015] [図9]図9は、ボルテゾミブの投与開始日から7日目及び14日目の末梢神経障害に対する化合物Bの抑制効果を表す。縦軸は、疼痛閾値(g)を表す。
- [0016] [図10]図10は、パクリタキセルの投与開始日から7日目の末梢神経障害に対する化合物Aの抑制効果を表す。縦軸は、逃避反応時間(秒)を表す。

[0017] [図11]図11は、パクリタキセルの投与開始日から7日目の末梢神経障害に対する化合物Bのメグルミン塩及び化合物Cの抑制効果を表す。縦軸は、逃避反応時間(秒)を表す。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0018] 化合物A、化合物B及び化合物Cは、いずれも抗炎症作用、抗癌作用を有することが知られている公知化合物である。

[0019] 化合物Aは、米国特許公報第3939178号に記載の方法により合成することができる。

[0020] 化合物B及び化合物Cは、常法により、化合物Aを光学分割することにより得ることができる。

[0021] 本発明に係る化合物A、化合物B又は化合物Cの医薬上許容される塩としては、特に限定されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、アルミニウム塩、アルギニン塩、リジン塩、アンモニウム塩、コリン塩、メグルミン塩、ジエチルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、トロメタミン塩、イミダゾール塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩、ジイソプロピルアミン塩、tert-ブチルアミン塩を挙げることができる。それらの中で、特にカリウム塩、リシン塩、トロメタミン塩、メグルミン塩、tert-ブチルアミン塩、ピペラジン塩が好ましい。

[0022] 上記の塩は、化合物A、化合物B又は化合物C(以下、前記3つの化合物をまとめて「化合物A等」という)を用いて、常法により合成することができる。例えば、ナトリウム塩であれば、先行文献(欧州特許公報221032号)に記載の方法により合成することができる。カリウム塩であれば、先行文献(米国特許公報5578734号)に記載の方法により合成することができる。また、メグルミン塩であれば、先行文献(国際公開公報95/27713号)に記載の方法により合成することができる。

[0023] 本発明に係る「抗癌剤」としては、特に限定されないが、例えば、核酸の代謝を阻害する抗癌剤、微小管重合若しくは脱重合を阻害する抗癌剤、ホルモン拮抗作用を有する抗癌剤、細胞内のシグナル伝達を阻害する抗癌剤、悪性腫瘍に特異的な分子標的に作用する抗癌剤、非特異的な免疫賦活作用を有する抗癌剤を挙げることができる。これらを二種以上併用しても良い。

- [0024] 核酸の代謝を阻害する抗癌剤としては、例えば、アルキル化剤(例えば、シクロフォスファミド、ニムスチン)、抗腫瘍性抗生物質(例えば、ドキソルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシン)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、イリノテカン、エトポシド)、白金製剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)、ピリミジン代謝阻害剤(例えば、フルオロウラシル、シタラビン)、プリン代謝阻害剤(例えば、メルカプトプリン、フルダラビン)、葉酸合成阻害剤(例えば、メトトレキセート)を挙げることができる。
- [0025] 微小管重合若しくは脱重合を阻害する抗癌剤としては、例えば、ビンカアルカロイド系抗癌剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン)、タキサン系抗癌剤(例えば、パクリタキセル、ドセタキセル)を挙げることができる。
- [0026] ホルモン拮抗作用を有する抗癌剤としては、例えば、抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン)、抗アンドロゲン剤(例えば、フルタミド)を挙げることができる。
- [0027] 細胞内のシグナル伝達を阻害する抗癌剤としては、例えば、プロテオソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)を挙げることができる。
- [0028] 悪性腫瘍に特異的な分子標的に作用する抗癌剤としては、例えば、BCR／ABLチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、イマチニブ)、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ゲフィチニブ)、抗体製剤(例えば、リツキシマブ、トラスツズマブ、トシリツマブ)、砒素製剤を挙げることができる。
- [0029] 非特異的な免疫賦活作用を有する抗癌剤としては、例えば、溶連菌製剤、かわらたけ多糖体製剤を挙げることができる。
- [0030] 本発明に係る「抗癌剤を投与することにより生じる末梢神経障害」とは、抗癌剤投与に伴う脱髄等の障害により生じる末梢神経の機能異常を意味する。当該末梢神経障害の主な症状としては、アロディニア、知覚過敏、知覚鈍麻等を挙げることができる。より具体的には、手足の痺れ、ピリピリ感、痛み、感覚麻痺等を挙げることができる。
- [0031] アロディニアとは、通常では痛みを引き起こさない刺激(例えば、軽い接触や圧迫)を痛みとして感じる症状を意味する。知覚過敏とは、刺激に対する感受性が増大することにより生じる症状を意味する。知覚鈍麻とは、刺激に対する感受性が低下することにより生じる症状を意味する。

- [0032] 本発明組成物は、化合物A等を、そのまま又は医薬上許容される無毒性かつ不活性な担体中に、0.01～99.5%の範囲内で、好ましくは0.5～90%の範囲内で含有するものである。
- [0033] 上記担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤、その他の処方用の助剤を挙げることができる。これらを一種又は二種以上用いることができる。
- [0034] 本発明組成物は、固形又は液状の用量単位で、末剤、カプセル剤、錠剤、糖衣剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、トローチ剤等の経口投与製剤、注射剤、坐剤等の非経口投与製剤のいずれの形態をもとることができる。徐放性製剤であってもよい。それらの中で、特に錠剤等の経口投与製剤が好ましい。
- [0035] 末剤は、化合物A等を適当な細かさにより製造することができる。
- [0036] 散剤は、化合物A等を適当な細かさにし、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば、澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物と混合することにより製造することができる。任意に風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料等を添加することができる。
- [0037] カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えば、ゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造することができる。滑沢剤や流動化剤、例えば、コロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールを粉末状のものに混合し、その後充填操作を行うことにより製造することもできる。崩壊剤や可溶化剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。また、化合物A等の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることもできる。
- [0038] 錠剤は、賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えた後、打錠することにより製造することができる。
- 粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上記の希釈剤やベースと混合すること

により製造することができる。必要に応じて、結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール)、溶解遅延化剤(例えば、パラフィン)、再吸収剤(例えば、四級塩)、吸着剤(例えばベントナイト、カオリン)等を添加することができる。

粉末混合物は、まず結合剤、例えば、シロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化する代わりに、まず打錠機にかけた後、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒に、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイル等を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。

また、錠剤は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、化合物A等を流動性の不活性担体と混合した後に直接打錠することによっても製造することができる。

こうして製造された錠剤にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆及びワックスよりなる磨上被覆をも用いることができる。

[0039] 他の経口投与製剤、例えば、液剤、シロップ剤、トローチ剤、エリキシル剤もまたその一定量が化合物A等の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。

[0040] シロップ剤は、化合物A等を適当な香味水溶液に溶解して製造することができる。エリキシル剤は、非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造することができる。

[0041] 懸濁剤は、化合物A等を非毒性担体中に分散させることにより製造することができる。必要に応じて、可溶化剤や乳化剤(例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類)、保存剤、風味付与剤(例えば、ペパーミント油、サッカリン)等を添加することができる。

[0042] 必要であれば、経口投与のための用量単位処方をマイクロカプセル化することがで

きる。当該処方または、被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋め込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

[0043] 非経口投与製剤は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば、溶液や懸濁液の形態をとることができる。当該非経口投与製剤は、化合物A等の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば、水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで当該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造することができる。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加することができる。また、安定剤、保存剤、乳化剤等を添加することもできる。

[0044] 坐剤は、化合物A等を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂[例えば、ウイテプゾール(登録商標)]、高級エステル類(例えば、パルミチン酸ミリスチルエステル)又はそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造することができる。

[0045] 本発明組成物の投与は、抗癌剤の投与前若しくは投与後から開始してもよい。また、抗癌剤の投与と同時に本発明組成物の投与を開始してもよい。

[0046] 本発明組成物の投与量は、体重、年齢等の患者の状態、投与経路、症状の程度等によって異なるが、一般的には成人に対して、化合物A等の量として、1日当たり1mg～5gの範囲内が適当であり、10mg～2gの範囲内が好ましく、100mg～1gの範囲内がより好ましい。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とするときもある。また、1日1回から数回の投与又は1日から数日間の間隔で投与することができる。

## 実施例

[0047] 以下に、試験例及び製剤例を掲げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は実施例に示される範囲に限定されるものではない。

### [0048] 試験例1

化合物Bの有する、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

#### (1) 試験方法

ddY系マウス(雄性、5週齢)(日本エスエルシー社製。以下同じ。)にパクリタキセ



ル(シグマ社製。以下同じ。)(4mg/kg)を腹腔内投与した。パクリタキセルは、投与開始日より、0日、2日、5日及び7日目の計4回投与した。試験物質は、パクリタキセルの投与開始8日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物Bのメグルミン塩(5mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、パクリタキセルの投与開始日より8日及び15日目に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods, 53, 55-63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology, 50, 814-823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、パクリタキセル及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、パクリタキセルのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、10匹のマウスを用いた。その結果を図1に示す。

## (2)結果

図1に示すように、化合物Bのメグルミン塩は、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

## [0049] 試験例2

化合物A、化合物B及び他の非ステロイド性抗炎症剤の有する、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

## (1)試験方法

ddY系マウス(雄性、5週齢)にパクリタキセル(4mg/kg)を腹腔内投与した。パクリタキセルは、投与開始日より、0日、2日、5日及び7日目の計4回投与した。試験物質は、パクリタキセルの投与開始8日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物A(10mg/kg)、化合物B(5mg/kg)、インドメタシン(シグマ社製)(1mg/kg)、ジクロフェナク(カルビオケム社製)(3mg/kg)、セレコキシブ[セレブレックス(登録商標)錠(ファイザー社製)より抽出](30mg/kg)及びメロキシカム(USV社製)(10mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、パクリタキセルの投与開始日より15日目に、vo

n Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods、53、55－63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology、50、814－823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、パクリタキセル及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、パクリタキセルのみを投与したマウスを対照として評価した。また、正常、対照、化合物A、化合物B、インドメタシン、セレコキシブ及びメロキシカムの投与群については、1群あたり10匹のマウスを、ジクロフェナクの投与群については、1群あたり4匹のマウスをそれぞれ用いた。その結果を図2～5に示す。

## (2) 結果

図2及び図3に示すように、化合物A及び化合物Bは、いずれもパクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。図2、図4及び図5に示すように、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ及びメロキシカムは、いずれもパクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示さなかった。

## [0050] 試験例3

化合物Bの有する、シスプラチンの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

### (1) 試験方法

ddY系マウス(雄性、5週齢)にシスプラチン(ブリストル・マイヤーズ スクイブ社製)(2mg/kg)を腹腔内投与した。シスプラチンは、投与開始日より、0日、2日、5日及び7日目の計4回投与した。試験物質は、シスプラチンの投与開始8日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物Bのメグルミン塩(10mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、シスプラチンの投与開始日より8日及び15日目に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods、53、55－63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology、50、814

－823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、シスプラチン及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、シスプラチンのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、10匹のマウスを用いた。その結果を図6に示す。

## (2)結果

図6に示すように、化合物Bのメグルミン塩は、シスプラチンの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

### [0051] 試験例4

化合物A及び化合物Bの有する、オキサリプラチンの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

## (1)試験方法

ddY系マウス(雄性、6週齢)にオキサリプラチン(ヤクルト本社製)(3mg/kg)を腹腔内投与した。オキサリプラチンは、投与開始日より、0日、2日、4日及び7日目の計4回投与した。試験物質は、オキサリプラチンの投与開始8日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物A(10mg/kg)及び化合物B(5mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、オキサリプラチンの投与開始日より8日及び15日目に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods, 53, 55－63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology, 50, 814－823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、オキサリプラチン及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、オキサリプラチンのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、7～9匹のマウスを用いた。その結果を図7に示す。

## (2)結果

図7に示すように、化合物A及び化合物Bは、オキサリプラチンの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

### [0052] 試験例5

化合物A及び化合物Bの有する、ビンクリスチンの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

#### (1) 試験方法

ddY系マウス(雄性、6週齢)にビンクリスチン(日本化薬社製)(0.5mg/kg)を腹腔内投与した。ビンクリスチンは、投与開始日より、0日、2日、4日及び6日目の計4回投与した。試験物質は、ビンクリスチンの投与開始7日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物A(10mg/kg)及び化合物B(5mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、ビンクリスチンの投与開始日より7日及び14日目に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods, 53, 55-63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology, 50, 814-823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、ビンクリスチン及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、ビンクリスチンのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、7~9匹のマウスを用いた。その結果を図8に示す。

#### (2) 結果

図8に示すように、化合物A及び化合物Bは、ビンクリスチンの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

#### [0053] 試験例6

化合物Bの有する、ボルテゾミブの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

#### (1) 試験方法

ddY系マウス(雄性、6週齢)にボルテゾミブ(ヤンセンファーマ社製)(0.2mg/kg)を腹腔内投与した。ボルテゾミブは、投与開始日より、0日、2日、4日及び6日目の計4回投与した。試験物質は、ボルテゾミブの投与開始7日目より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質としては、化合物B(5mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、ボルテゾミブの投与開始日より7日及び14日目

に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods, 53, 55-63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology, 50, 814-823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。なお、ボルテゾミブ及び試験物質を投与していないマウスを正常とし、ボルテゾミブのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、5又は6匹のマウスを用いた。その結果を図9に示す。

## (2) 結果

図9に示すように、化合物Bは、ボルテゾミブの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

### [0054] 試験例7

化合物Bの有する、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、アロディニアに対する抑制効果を指標として評価した。

## (1) 試験方法

ddY系マウス(雄性、5週齢)にパクリタキセル(4mg/kg)を腹腔内に1回投与した。パクリタキセルの投与1時間前に試験物質を経口投与した。試験物質としては、化合物B(5mg/kg)を用いた。

アロディニアに対する抑制効果は、パクリタキセルの投与24時間後に、von Frey フィラメントを用いた右後肢足底への機械刺激に対する閾値(疼痛閾値)を測定することにより評価した。疼痛閾値は、試験例1と同様に、文献[Chaplan SR et al, J Neurosci Methods, 53, 55-63(1994)、Guindon J et al, Neuropharmacology, 50, 814-823(2006)]に記載の方法に準じて測定した。疼痛閾値が0.07g以下であるマウスをアロディニア発症マウスとした。

なお、パクリタキセルのみを投与したマウスを対照として評価した。また、1群あたり、29又は30匹のマウスを用いた。

## (2) 結果

パクリタキセルの投与により、対照群では29例中23例でアロディニアの発症が認められた。一方で、化合物Bの前投与群では、30例中16例でのみアロディニアの発症

が認められ、化合物Bは、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を示した。

[0055] 試験例8

化合物Aの有する、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、知覚鈍麻に対する抑制効果を指標として評価した。

(1) 試験方法

SD系ラット(雄性、7週齢)(日本エスエルシー社製。以下同じ。)にパクリタキセル(5mg/kg)を腹腔内投与した。パクリタキセルは、投与開始日より、0日、2日及び4日目の計3回投与した。試験物質は、パクリタキセルの投与開始日より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質として、化合物A(5mg/kg)を用いた。

知覚鈍麻に対する抑制効果は、パクリタキセルの投与開始7日目に、52.5°Cのホットプレート上での逃避反応時間を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。逃避反応時間は、文献[Woolfe G et al, J Pharmacol Exp Ther, 80, 300-307(1944)]に記載の方法に準じて測定した。なお、パクリタキセル及び試験物質を投与していないラットを正常とし、パクリタキセルのみを投与したラットを対照として評価した。また、1群あたり、12又は13匹のラットを用いた。その結果を図10に示す。

(2) 結果

図10に示すように、化合物Aは、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

[0056] 試験例9

化合物B及び化合物Cの有する、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害の抑制効果を、知覚鈍麻に対する抑制効果を指標として評価した。

(1) 試験方法

SD系ラット(雄性、7週齢)にパクリタキセル(5mg/kg)を腹腔内投与した。パクリタキセルは、投与開始日より、0日、2日及び4日目の計3回投与した。試験物質は、パクリタキセルの投与開始日より、1日1回、8日間経口投与した。試験物質として、化合物Bのメグルミン塩(2.5mg/kg)及び化合物C(2.5mg/kg)を用いた。

知覚鈍麻に対する抑制効果は、パクリタキセルの投与開始7日目に、52.5°Cのホットプレート上での逃避反応時間を測定することにより評価した。測定は、試験物質を投与してから、4時間後に行った。逃避反応時間は、試験例8と同様に、文献[Woolfe G et al, J Pharmacol Exp Ther, 80, 300-307(1944)]に記載の方法に準じて測定した。なお、パクリタキセル及び試験物質を投与していないラットを正常とし、パクリタキセルのみを投与したラットを対照として評価した。また、1群あたり、12又は13匹のラットを用いた。その結果を図11に示す。

## (2) 結果

図11に示すように、化合物Bのメグルミン塩及び化合物Cは、パクリタキセルの投与に伴う末梢神経障害に対して抑制効果を示した。

### [0057] 製剤例1 内服錠

処方1剤150mg中

化合物A	100 mg
トウモロコシ澱粉	38 mg
結晶セルロース	10.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg

上記の処方に従って、常法により、内服錠を製造する。

## 請求の範囲

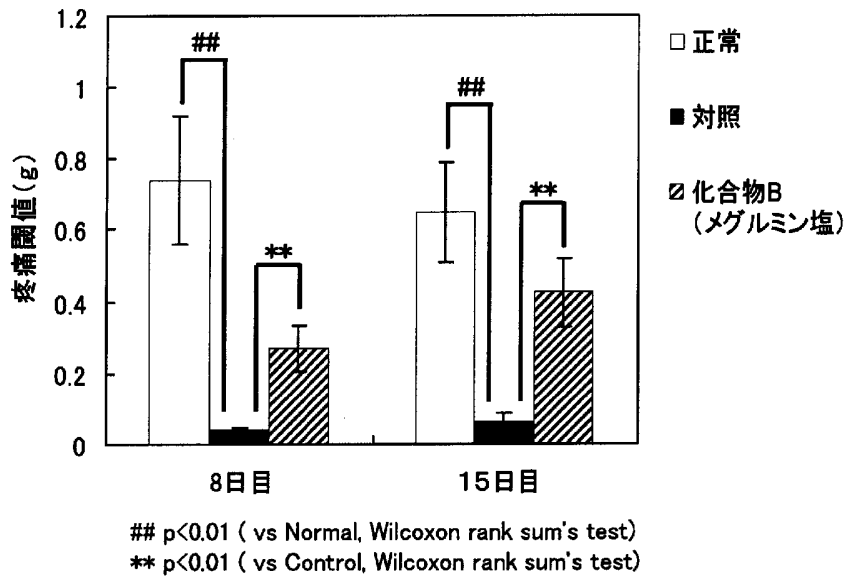
- [1] (±)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸、(+)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸及び(-)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸からなる群より選択される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗癌剤を投与することにより生じる末梢神経障害を抑制するための医薬組成物。
- [2] (±)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [3] (+)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [4] (-)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [5] 抗癌剤が核酸の代謝を阻害する抗癌剤、微小管重合若しくは脱重合を阻害する抗癌剤、ホルモン拮抗作用を有する抗癌剤、細胞内のシグナル伝達を阻害する抗癌剤、悪性腫瘍に特異的な分子標的に作用する抗癌剤又は非特異的な免疫賦活作用を有する抗癌剤である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。
- [6] 核酸の代謝を阻害する抗癌剤がアルキル化剤、抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、白金製剤、ピリミジン代謝阻害剤、プリン代謝阻害剤又は葉酸合成阻害剤である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [7] 微小管重合又は脱重合を阻害する抗癌剤がビンカアルカロイド系抗癌剤又はタキサン系抗癌剤である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [8] ホルモン拮抗作用を有する抗癌剤が抗エストロゲン剤又は抗アンドロゲン剤である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [9] 細胞内のシグナル伝達を阻害する抗癌剤がプロテオソーム阻害剤である、請求項



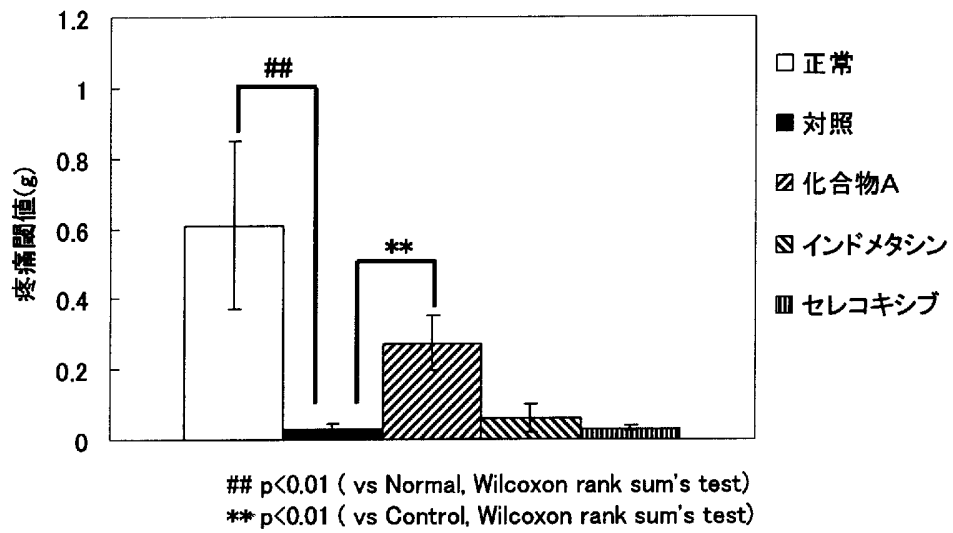
5に記載の医薬組成物。

- [10] 悪性腫瘍に特異的な分子標的に作用する抗癌剤がBCR／ABLチロシンキナーゼ阻害剤、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤、抗体製剤又は砒素製剤である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [11] 非特異的な免疫賦活作用を有する抗癌剤が溶連菌製剤又はかわらたけ多糖体制剤である、請求項5に記載の医薬組成物。

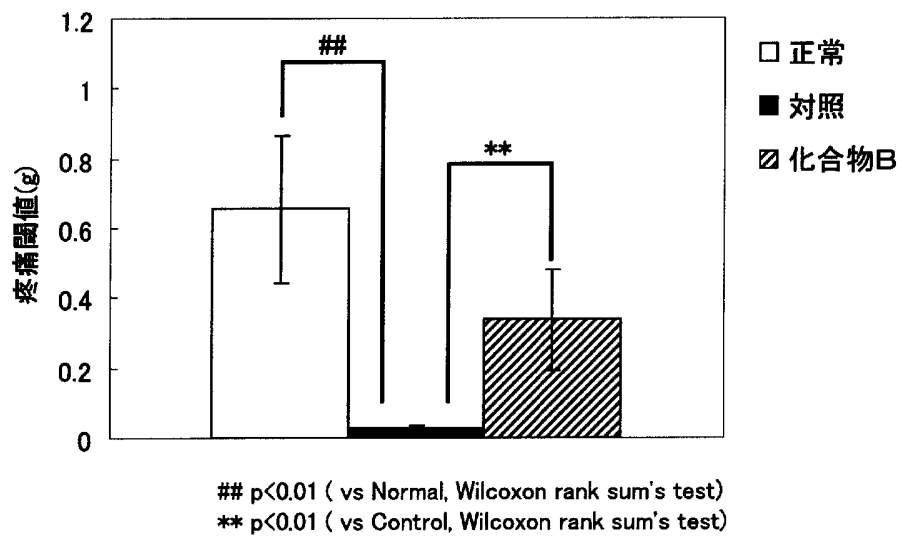
[図1]



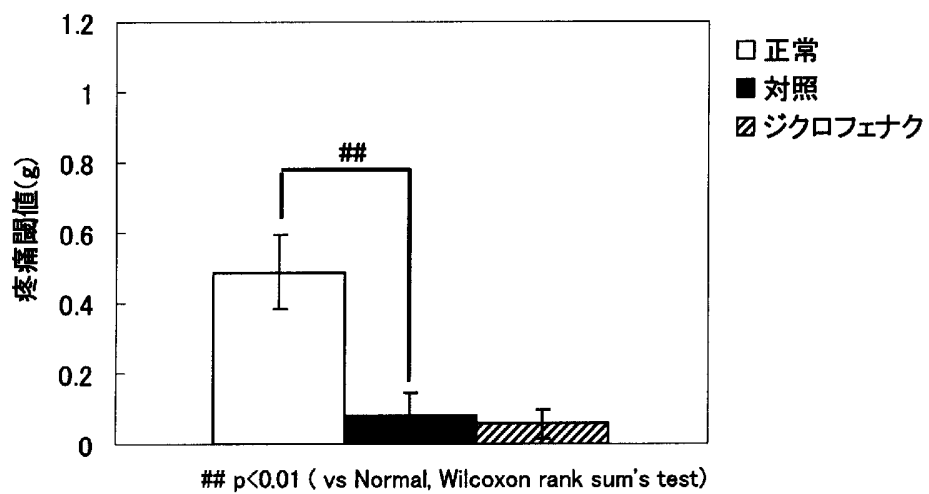
[図2]



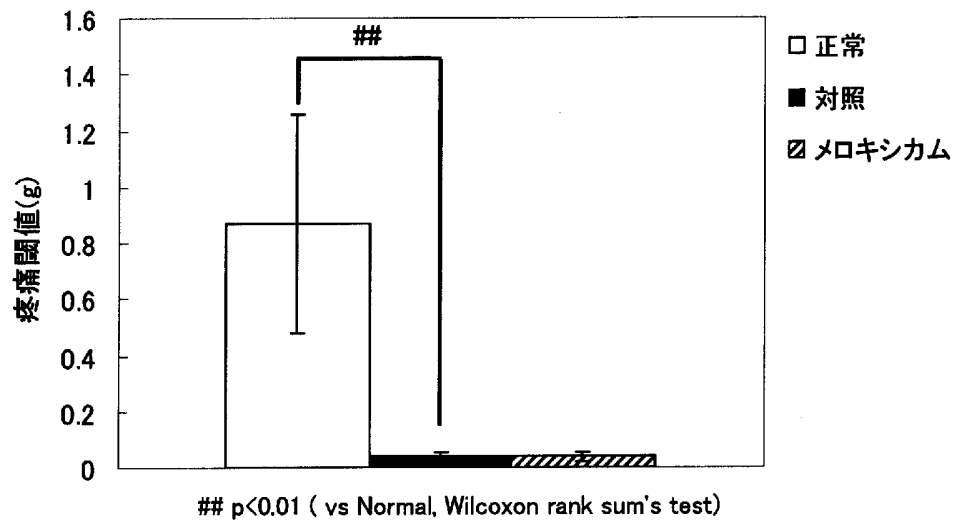
[図3]



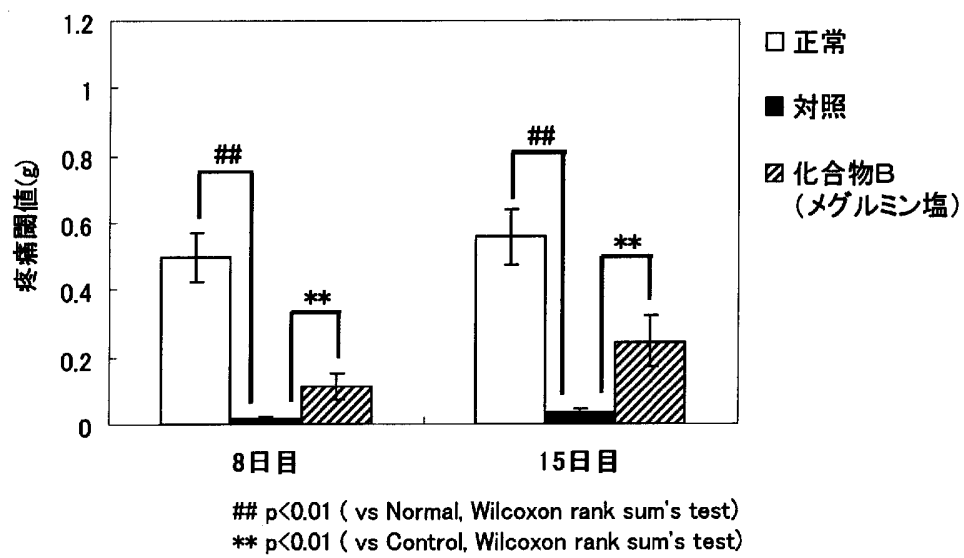
[図4]



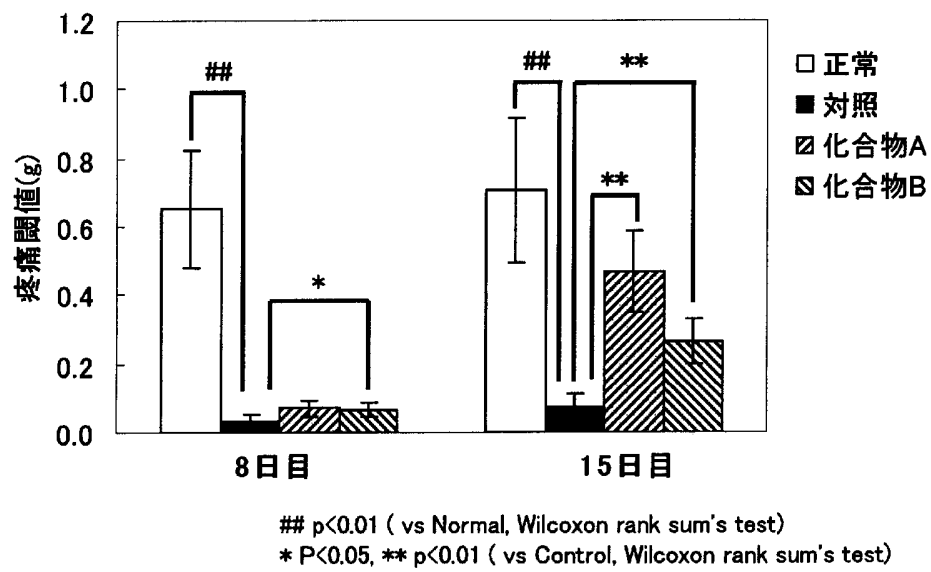
[図5]



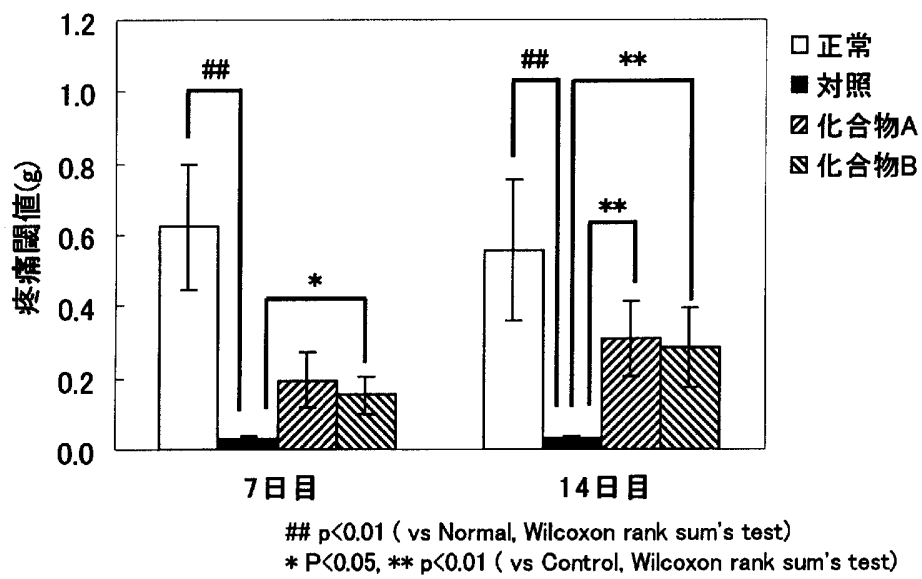
[図6]



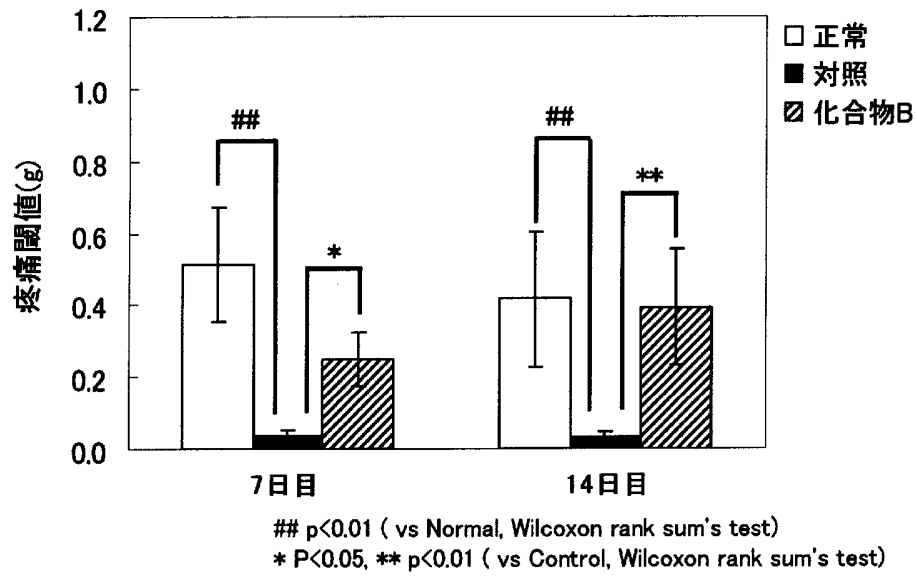
[図7]



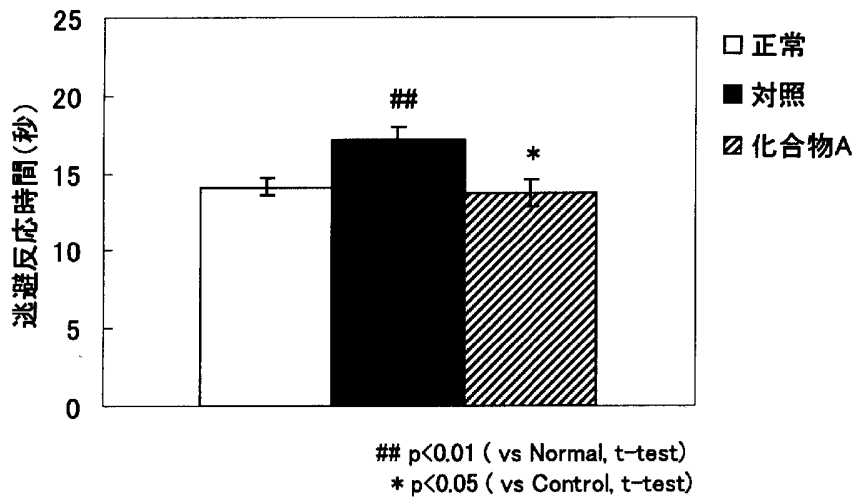
[図8]



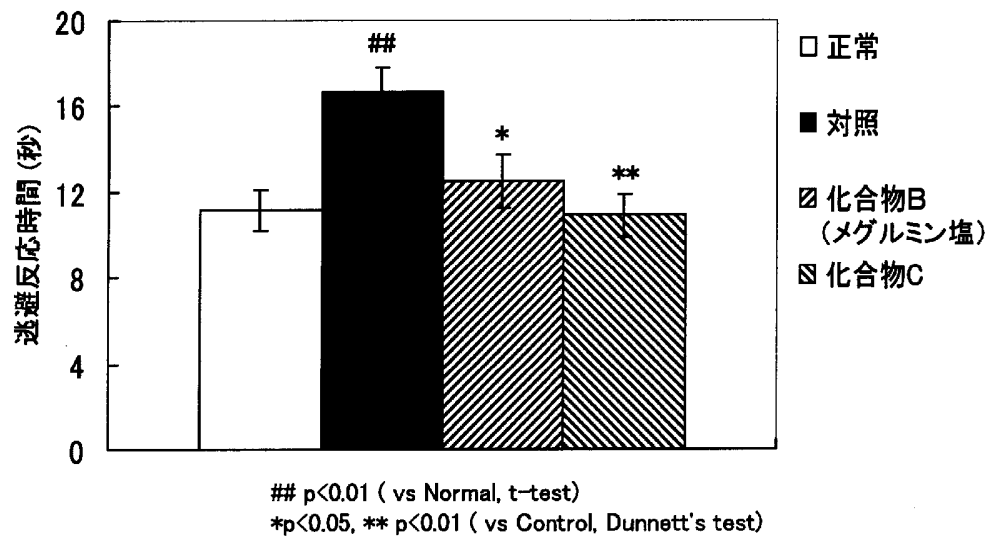
[図9]



[図10]



[図11]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058011

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/407(2006.01) i, A61P25/02(2006.01) i, C07D491/052(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/407, A61P25/02, C07D491/052

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Toshiaki TAKAHASHI, "Koganzai Toyo ni yoru neuropathic pain ni Taisuru COX-2 Sogaiyaku no Rinsho Oyo", Pharma Medica, 2006, Vol.24, No.2, pages 79 to 83	1-5, 7 6, 8-11
Y A	Shin'ichi KAWAI, "Yakubutsu Ryoho ni Kansuru Saikin no Shinpo Sentakuteki COX-2 Sogaiyaku no Shintenkai", Japanese Journal of Clinical Medicine, Vol.60, No.12, 2002, pages 2370 to 2377	1-5, 7 6, 8-11
A	WO 2004/043454 A1 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNTIE S.p.A.), 27 May, 2004 (27.05.04), Full text & EP 1562577 A1 & US 2006/0183798 A1 & JP 2006-508958 A	1-11

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 May, 2008 (15.05.08)Date of mailing of the international search report  
27 May, 2008 (27.05.08)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/058011

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-040903 A (Synthelabo), 13 February, 1996 (13.02.96), Full text & EP 0694303 A1 & US 5652248 A	1-11
A	US 4544757 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 01 October, 1985 (01.10.85), Full text (Family: none)	1-11

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/407 (2006.01)i, A61P25/02 (2006.01)i, C07D491/052 (2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/407, A61P25/02, C07D491/052

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	高橋利明, 抗癌剤投与による <i>neuropathic pain</i> に対する <i>COX-2</i> 阻害薬の臨床応用, Pharma Medica, 2006, Vol. 24, No. 2, p. 79-83	1-5, 7 6, 8-11
Y A	川合真一, 薬物療法に関する最近の進歩 選択的 <i>COX-2</i> 阻害薬の新展開, 日本臨床, Vol. 60, No. 12, 2002, p. 2370-2377	1-5, 7 6, 8-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

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

国際調査を完了した日

1 5 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

大野 晃

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 5 4 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/043454 A1 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNTIE SpA) 2004.05.27, 全文 & EP 1562577 A1 & US 2006/0183798 A1 & JP 2006-508958 A	1-11
A	JP 8-040903 A (シンセラボ) 1996.02.13, 全文 & EP 0694303 A1 & US 5652248 A	1-11
A	US 4544757 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1985.10.01, 全文 (ファミリーなし)	1-11