

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年1月8日(2009.1.8)

【公開番号】特開2007-246523(P2007-246523A)

【公開日】平成19年9月27日(2007.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2007-037

【出願番号】特願2007-60415(P2007-60415)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 31/60 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/616 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/609 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/603 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/60 | |
| A 6 1 K | 31/616 | |
| A 6 1 K | 31/609 | |
| A 6 1 K | 31/603 | |
| A 6 1 P | 17/00 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K | 31/5377 | |
| A 6 1 P | 17/10 | |
| A 6 1 P | 17/04 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月17日(2008.11.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

80 - 100 mg のアセチルサリチル酸(アスピリン)と上皮成長因子受容体(以下、EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤を有効成分として含有する抗癌剤。

【請求項2】

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が、ゲフィチニブ、エルロチニブ、C11033、PKI166、GW2016、EK-B569、C225、ABX-EGF、EMD-7200およびMDX-447からなる群から選択される、請求項1に記載の抗癌剤。

【請求項3】

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が、抗EGFR抗体である、請求項1に記載の抗癌剤。

。

【請求項4】

癌が、非小細胞肺癌である、請求項1-3のいずれかに記載の抗癌剤。

【請求項5】

ゲフィチニブが250mg/回/日で経口投与されるように設計された、請求項1、2および4のいずれかに記載の抗癌剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

上皮成長因子(EGF)は表皮および上皮細胞に対して分裂を誘導するサイトカインであり、細胞膜表面で受容体型チロシンキナーゼを構成する上皮成長因子受容体(EGFR)と結合し、EGFRを活性化する。EGFRは、多くのヒト上皮悪性腫瘍および悪性神経膠腫で過剰発現が認められており、腫瘍の維持、増殖に関与していることが明らかになりつつある。さらにEGFRの発現、あるいは過剰発現がみられる腫瘍は、発現のみられない腫瘍に比べて高転移性を示すこと、予後不良であることなどが報告されており、近年、抗癌剤の創薬ターゲットとして注目されてきた(非特許文献1、同2、同3参照)。EGFRの活性化を阻害する試みとして数多くのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が開発され、その中で、ゲフィチニブ(Gefitinib; IRESSA(登録商標))、エルロチニブ(Erlotinib; TARCEVA(登録商標))が臨床で成功し、上市されている。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

ゲフィチニブは最初に上市されたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であり、非小細胞肺癌の治療剤として本邦でも臨床使用されている。ゲフィチニブは臨床上大変有用な抗癌剤であるが、急性肺障害、間質性肺炎、皮膚障害などの副作用が報告されており、この中で、皮膚障害の出現率は50%以上と非常に高い。実際に、日本人を対象に実施された第II相臨床試験では、67.2%に発疹が、49.0%にそう痒症が、33.3%に皮膚乾燥が認められたとの報告がある(非特許文献1参照)。これらの皮膚障害は重篤ではないものの、皮膚障害があらわれた場合には、休薬または対症療法を施す等の適切な処置を行うことが指導されている(非特許文献4参照)。したがって、これら皮膚障害の発生を予防すること、または皮膚障害を処置することは、ゲフィチニブによる癌化学療法を継続的に実施することに非常に重要であり、このような皮膚障害の予防剤または、処置剤が待望されている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

ゲフィチニブが惹起する皮膚障害は、他のEGFRターゲット試薬で認められるのと同様であり、皮膚におけるEGFRシグナルの伝達阻害に起因していると報告されている(非特許文献2、同5参照)。それ故、ゲフィチニブで認められる皮膚障害は、他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、C11033、PKI166、GW2016、EK B569、C225(セツキシマブ)、ABX-EGF(panitumumab)、EMD-72000(matuzumab)、MDX-447(特許文献1、同2参照)でも惹起されると考えられる。したがって、上述のゲフィチニブ以外のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤においても、副作用である皮膚障害を臨床上予防

し、または処置する薬剤は非常に有用である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

現在、ゲフィチニブは臨床において、非小細胞肺癌を適応対象としているが、それは勿論のこと、それ以外の癌、例えば食道癌、胃癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、結腸癌、直腸癌、頭頸部癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、骨・軟部肉腫、皮膚癌、悪性リンパ腫、白血病、脳腫瘍、その中でも特に、EGFRの過剰発現が認められる腫瘍の全て、例えば、乳癌、膀胱癌、肺癌、胃癌、黒色腫、神経膠芽細胞種等においても、理論上、EGFRが細胞の腫瘍転換性に関与することから、抗腫瘍作用を示す可能性がある（非特許文献3、同6、特許文献3、同4参照）。また、糖尿病性血管障害にEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が有効であるとの報告（非特許文献7、同8、同9参照）もあり、癌以外の他の疾患へのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の適応もあり得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

【特許文献1】特表2005-529162号公報、p7

【特許文献2】特表2005-531488号公報、p3

【特許文献3】特開平8-325299号公報、p3

【特許文献4】特表2005-528368号公報、p4

【特許文献5】特開2004-51522号公報

【特許文献6】特開平8-208487号公報

【非特許文献1】「医薬品インタビューフォーム（イレッサ（登録商標）錠250）」p1, アストラゼネカ社ホームページ（<http://wwwastrazeneca.co.jp/products/index2.html>）

【非特許文献2】Vallbohmer Dら「Epidermal growth factor receptor as a target for chemotherapy」2005, Suppl 1: S19

【非特許文献3】Sainsbury, J.R.ら, 1985, Lancet 1:364

【非特許文献4】「イレッサ（登録商標）錠250 添付文書 第14版」p2, アストラゼネカ社ホームページ（<http://wwwastrazeneca.co.jp/products/index2.html>）

【非特許文献5】Lee MWら「Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1829), an inhibitor of epidermal growth factor」Acta Derm Venereol. 2004; 84(1), p23

【非特許文献6】Pier Paolo Di Fioreら「Overexpression of the human EGF receptor confers an EGF-dependent transformed phenotype to NIH 3T3 cells」Cell, 1987, Vol 51, p1063

【非特許文献7】Benterら「Diabetes-induced renal vascular dysfunction is normalized by inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase」J. Vasc. Res., 2005, 42(4), p284

【非特許文献8】Yousif MHら「The role of tyrosine kinase-mediated pathways in diabetes-induced alterations in responsive of rat carotid artery」Auton Autacoid Pharmacol., 2005, 25(2), p69

【非特許文献9】Benterら「Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase-media

ted signalling contributes to diabetes-induced vascular dysfunction in the mesenteric bed」*Br. J. Pharmacol.*, 2005, 145(6), p829

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明者は、上記の医療ニーズの高い重要な課題に鑑み、鋭意検討した結果、非ステロイド抗炎症薬であるサリチル酸誘導体に、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が惹起する皮膚障害を予防する効果があることを見出した。さらに、予防効果のみならず、軽減効果があることも見出した。これらの新規な知見に基づき、本発明者はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が惹起する皮膚障害の予防、および／または処置することを特徴とする、サリチル酸系非ステロイド抗炎症剤を有効成分とする予防剤、処置剤および医薬組成物に係る発明を完成させた。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

ここで、本発明に関するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤には、チロシンキナーゼ部位に直接作用するものに限られず、EGFRとそのリガンドの結合を阻害するもの、およびリガンドとの結合によってEGFRから伝達されるシグナル伝達を阻害するものを含み、抗体等の蛋白質やペプチド、低分子化合物を含む。具体例としては、以下に限定はされないが、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、C1033、PKI166、GW2016、EK B569、C225、ABX-EGF、EMD-72000、MDX-447が挙げられる。また、本発明に関するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、その医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物および等価物を含み得る。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

本発明に関するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が惹起する皮膚障害は、皮膚におけるEGFRシグナル伝達阻害に起因する皮膚障害であり、以下に限定されないが、皮膚炎、発疹、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡を含む。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

好みしい本発明の第一の実施形態は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))により皮膚障害が惹起され、サリチル酸系非ステロイド抗炎症剤であるアセチルサリチル酸を有効成分とする、当該皮膚障害の予防剤および／または処置剤である。さらに好みしい本発明の第一の実施形態は、ゲフィチニブが1mg・10g／回／日で経口投与された場合、アセチルサリチル酸が1mg・10g／回／日で経口

投与されるように設計された予防剤および／または処置剤である。最も好ましい本発明の第一の実施形態は、ゲフィチニブが250mg／回／日で経口投与された場合、アセチルサリチル酸が80-100mg／回／日で経口投与されるように設計された予防剤および／または処置剤である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

好ましい本発明の第二の実施形態は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤としてゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、サリチル酸系非ステロイド抗炎症剤としてアセチルサリチル酸を有効成分として含む、癌患者に使用される医薬組成物である。さらに好ましい本発明の第二の実施形態は、ゲフィチニブが1mg-10g／回／日で経口投与され、アセチルサリチル酸が1mg-10g／回／日で経口投与されるように設計された医薬組成物である。最も好ましい本発明の第二の実施形態は、ゲフィチニブが250mg／回／日で経口投与され、アセチルサリチル酸が80-100mg／回／日で経口投与されるように設計された医薬組成物である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

本発明に関するサリチル酸系非ステロイド抗炎症剤の投与量は、投与方法、患者の年齢、性別、その他、疾患の重症度、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与量により適宜選択できる。通常、サリチル酸系非ステロイド抗炎症剤の投与量は1mg～10g／日、好ましくは、10mg～1g／日の範囲である。本発明に関するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与量も、同様に、投与方法、患者の年齢、性別、その他、疾患の重症度により適宜選択される。通常、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与量は1mg～10g／日、好ましくは、10mg～1g／日の範囲である。また、これら本発明の予防剤、処置剤および医薬組成物は1日1回または2～4回程度に分けて投与することができる。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

また、ゲフィチニブ投与によりトロンボキサンB₂および可溶性p-セレクチンの血漿中濃度が上昇した結果(図2A、2B)より、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が惹起する皮膚障害が血小板の活性化を介している可能性が示唆された。この結果は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤惹起皮膚障害の予防剤または処置剤としての血小板活性化阻害剤の利用、およびEGFRチロシンキナーゼ阻害剤惹起皮膚障害の診断マーカーとしての血小板活性化マーカーの利用についての新たな発明の基礎となる。特に、上記予防剤または処置剤としてのトロンボキサン産生または作用阻害剤、または可溶性p-セレクチン産生または作用阻害剤の利用、更には、上記診断マーカーとしてのトロンボキサンB₂、可溶性p-セレクチンの利用についての新たな発明の基礎となる。