



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867299 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：111118516

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 18 日

(51)Int. Cl. :            **A61K38/44 (2006.01)**                    **A61K47/54 (2017.01)**  
                           **A61P1/16 (2006.01)**                        **A61P13/12 (2006.01)**  
                           **A61P25/00 (2006.01)**                    **A61P27/16 (2006.01)**  
                           **A61P35/00 (2006.01)**                    **A61P39/00 (2006.01)**

(30)優先權：2021/05/18            日本                                    2021-083610

(71)申請人：日商日本股份有限公司 L T T 生物醫藥 (日本) LTT BIO-PHARMA CO., LTD. (JP)  
日本

學校法人武藏野大學 (日本) MUSASHINO UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：喬志偉 QIAO, ZHIWEI (CN)；本田愛美 HONDA, MANAMI (JP)；秋元匠太 AKIMOTO, SHOUTA (JP)；佐佐木友樹 SASAKI, TOMOKI (JP)；梶紀子 KAJI, NORIKO (JP)；福田耕一郎 FUKUDA, KOICHIRO (JP)；水島徹 MIZUSHIMA, TOHRU (JP)；田中健一郎 TANAKA, KEN-ICHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006040980A1

期刊 Kim ST, et al. Phosphatidylcholine attenuated docetaxel-induced peripheral neurotoxicity in rats. Drug Chem Toxicol. 41 2017/12/06 476-485

期刊 Kim ST, et al. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. Life Sci. 130 2015/03/25 81-87

期刊 太田 有紀, 武永 美津子, 都倉 享惠, 濱口 明美, 山口 葉子, 中村 雅也, 岡野 栄之, 五十嵐 理慧 外傷性脊髓損傷後のレシチン修飾 SOD 投与の有用性

Inflammation and Regeneration 26 2006/08/18 113-120

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：15 項            圖式數：15            共 71 頁

(54)名稱

用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物

(57)摘要

本發明提供一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物。本發明係關於一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物，該醫藥組合物包含卵磷脂化超氧化物歧化酶。



I867299

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物

【中文】

本發明提供一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物。本發明係關於一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物，該醫藥組合物包含卵磷脂化超氧化物歧化酶。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物

### 【技術領域】

#### 【0001】

本發明係關於一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物。

### 【先前技術】

#### 【0002】

隨著許多抗癌劑之開發，癌症藥物療法之效果取得飛躍性進展。但是，抗癌劑之投予所引起之副作用亦逐漸變得明確。尤其是，先前已知隨著投予抗癌劑，會產生神經損傷、聽覺障礙、肝臟或腎臟等器官損傷、骨髓抑制等各種傷害，傷害之出現或厭惡會導致患者之QOL(Quality of Life，生活質量)顯著下降，影響日常生活。

#### 【0003】

作為針對該等傷害中之神經損傷之治療或緩解藥，報告有血液葡萄糖調節劑(專利文獻1)、運動神經滋養因子肽類似物(專利文獻2)、麩胺酸脫氫酶基因(專利文獻3)、CYP2J2拮抗劑(專利文獻4)、CXCR2拮抗劑(專利文獻5)、選擇性有機陽離子運輸體(專利文獻6)、neuroplastin(專利文獻7)、GLP-1類似物衍生物(專利文獻8)、鈣鎂福地吡(calmangafodipir)(專利文獻9)等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

**【0004】**

[專利文獻1]日本專利特表2003-532691號公報

[專利文獻2]日本專利特表2006-516287號公報

[專利文獻3]日本專利特表2008-518599號公報

[專利文獻4]日本專利特表2017-524696號公報

[專利文獻5]日本專利特表2017-527542號公報

[專利文獻6]日本專利特表2018-521133號公報

[專利文獻7]日本專利第3738008號公報

[專利文獻8]日本專利第6231386號公報

[專利文獻9]日本專利第6131271號公報

[專利文獻10]日本專利特開2006-169128號公報

[專利文獻11]日本專利特開2008-75706號公報

[專利文獻12]日本專利特開2010-215527號公報

[專利文獻13]日本專利特開2017-73255號公報

[專利文獻14]日本專利特開2001-64199號公報

[專利文獻15]日本專利特開平6-199895號公報

[專利文獻16]WO2006-040980號公報

**【發明內容】**

[發明所欲解決之問題]

**【0005】**

然而，任一治療或緩解藥均尚未確認具有充分之效果，或者因副作用等問題導致開發中斷，從而要求開發一種新治療或預防藥。

因此，本發明之課題在於提供一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投

予之傷害的醫藥組合物。

[解決問題之技術手段]

**【0006】**

因此，本發明人等著眼於卵磷脂化超氧化物歧化酶(PC-SOD)，基於各種觀點對其藥理作用進行了研究，結果發現：其對由抗癌劑之投予所引起之神經損傷、例如化學療法誘發性周邊神經病變(CIPN)、神經性病變疼痛、觸感痛、溫冷感障礙等有效，以及對由抗癌劑之投予所引起之肝損傷、藥物性失聰、腎損傷及骨髓抑制亦有效，並且安全性亦較高，從而完成了本發明。

**【0007】**

即，本發明提供以下之發明[1]~[29]。

[1]一種用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物，其包含卵磷脂化超氧化物歧化酶。

[2]如[1]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係選自神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之組合中之傷害。

[3]如[2]所記載之醫藥組合物，其中上述神經損傷係周邊神經病變、神經病變、神經性病變疼痛、觸感痛、痛覺過敏或痛覺麻木、或者溫冷感障礙。

[4]如[2]所記載之醫藥組合物，其中上述神經損傷係因神經纖維密度之減少、神經突之減少或消退、或者脊髓背根神經節(DRG)神經元之損傷而產生的神經損傷。

[5]如[1]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係

化學療法誘發性周邊神經病變(CIPN)。

[6]如[1]或[2]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係肝損傷，上述抗癌劑係鉑製劑。

[7]如[1]或[2]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係藥物性失聰，上述抗癌劑係鉑製劑。

[8]如[1]或[2]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係腎損傷，上述抗癌劑係鉑製劑。

[9]如[8]所記載之醫藥組合物，其中上述腎損傷係順鉑腎病，上述抗癌劑係順鉑。

[10]如[8]或[9]所記載之醫藥組合物，其中上述腎損傷係伴有少尿之腎損傷。

[11]如[8]至[10]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述腎損傷處於自急性腎損傷向慢性腎損傷之過渡期。

[12]如[1]或[2]所記載之醫藥組合物，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係骨髓抑制，上述抗癌劑係鉑製劑或代謝拮抗劑。

[13]如[1]至[5]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係選自由鉑製劑、代謝拮抗劑、紫杉烷系製劑、長春花屬生物鹼系製劑、及蛋白酶體抑制劑所組成之群中之至少1種。

[14]如[13]所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係鉑製劑。

[15]如[13]或[14]所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係奧沙利鉑或順鉑。

[16]如[1]至[15]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係藉由FOLFOX療法、或XELOX療法(CapeOX療法)來投予。

[17]如[1]至[16]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係對患有選自由以下癌症所組成之群中之1種以上之癌症的癌症患者投予：卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸膜間皮瘤、惡性骨腫瘤、腎癌、陰莖癌、骨與軟組織腫瘤、肝癌、甲狀腺癌、腹膜後腫瘤、骨轉移、睪丸癌、膽囊癌、膽道癌、膽管癌、腎上腺癌、神經胚細胞瘤、肝母細胞瘤、肝原發惡性腫瘤、神經管胚細胞瘤、胃癌、胰腺癌、尿路上皮癌、生殖腺外腫瘤、朗格漢斯細胞組織細胞增生症、被套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌。

[18]如[1]至[16]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述抗癌劑係對有選自由以下癌症所組成之群中之1種以上之癌症之既往史且該癌經切除的患者投予：卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸膜間皮瘤、惡性骨腫瘤、腎癌、陰莖癌、骨與軟組織腫瘤、肝癌、甲狀腺癌、腹膜後腫瘤、骨轉移、睪丸癌、膽囊癌、膽道癌、膽管癌、腎上腺癌、神經胚細胞瘤、肝母細胞瘤、肝原發惡性腫瘤、神經管胚細胞瘤、胃癌、胰腺癌、尿路上皮癌、生殖腺外腫瘤、朗格漢斯細胞組織細胞增生症、被套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、小腸癌、結腸



構成該卵磷脂化超氧化物歧化酶(A)之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元包含：

m = 1之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a1)25~40莫耳%、

m = 2之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a2)35~50莫耳%、

m = 3之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a3)10~20莫耳%、及

m = 4之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a4)5~15莫耳%。

[22]如[1]至[21]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述卵磷脂化超氧化物歧化酶中，PC係按以下鍵結比率鍵結於SOD：

(1)鍵結部位K3、N末端及T2處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，為1~10%；

(2)鍵結部位K9處之PC之鍵結比率為10~30%；

(3)鍵結部位K23處之PC之鍵結比率為50~75%；

(4)鍵結部位K36處之PC之鍵結比率為30~55%；

(5)鍵結部位K70或K75處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，為10~80%；

(6)鍵結部位K122或K128處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，為10~45%；

(7)鍵結部位K136處之PC之鍵結比率為10~60%；

以上述(1)~(7)之合計計，PC-SOD中，以平均鍵結數計鍵結有1~8個PC。

[23]如[1]至[22]中任一項所記載之醫藥組合物，其中上述卵磷脂化超氧化物歧化酶之超氧化物歧化酶具有序列編號1所記載之胺基酸序列。

[24]一種卵磷脂化超氧化物歧化酶之用途，其用以製造用於治療或預

防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物。

[25]如[24]所記載之用途，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係選自神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之組合中之傷害。

[26]一種卵磷脂化超氧化物歧化酶，其用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害。

[27]如[26]所記載之卵磷脂化超氧化物歧化酶，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係選自神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之組合中之傷害。

[28]一種伴隨抗癌劑之投予之傷害的治療或預防方法，其特徵在於投予卵磷脂化超氧化物歧化酶。

[29]如[28]所記載之治療或預防方法，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係選自神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之組合中之傷害。

[發明之效果]

#### 【0010】

本發明所使用之PC-SOD可用於預防或治療伴隨抗癌劑之投予之各種傷害、即神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之組合、特佳為CIPN等，安全性亦較高。

#### 【圖式簡單說明】

#### 【0011】

圖1係表示對投予奧沙利鉑(OXA)而誘發異常疼痛之模型大鼠之PC-SOD(OXA + PC-SOD)之預防性投予的濃度依賴性結果。

圖2係表示PC-SOD(OXA + PC-SOD)對因奧沙利鉑(OXA)所引起之冷感性異常疼痛之預防性效果。

圖3係表示對因奧沙利鉑(OXA)所引起之表皮內神經纖維密度減少投予PC-SOD(OXA + PC-SOD)的結果。

圖4係表示對因奧沙利鉑(OXA)所引起之脊髓背根神經節(DRG)神經元之病理損傷投予PC-SOD(OXA + PC-SOD)的結果。

圖5係表示對因奧沙利鉑(OXA)所引起之肝臟之病理損傷投予PC-SOD(OXA + PC-SOD)的結果。

圖6係表示PC-SOD(PC-SOD)之投予對因奧沙利鉑(OXA)所帶來之大腸癌細胞之增殖抑制效果的影響。

圖7-1係表示對因添加鉑製劑(順鉑(+ NGF + CP)或奧沙利鉑(+ NGF + OXA))所引起之神經突消退投予PC-SOD(PC-SOD)的作用。

圖7-2係表示對因添加鉑製劑(卡鉑)所引起之神經突消退投予PC-SOD(PC-SOD)的作用。

圖7-3係表示對因添加紫杉醇(+ NGF + PTX)所引起之神經突消退投予PC-SOD(PC-SOD)的作用。

圖8係表示對因添加奧沙利鉑(+ NGF + OXA)所引起之神經突消退投予PC-SOD(PC-SOD)的作用及投予錳福地吡(Mangafodipir)的作用。

圖9係表示奧沙利鉑之存在下及不存在下之PC-SOD(PC-SOD)與錳福地吡(Mangafodipir)之神經細胞毒性。

圖10-1係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之腎損傷之效果(腎臟之照片)。

圖10-2係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之腎損傷之效

果(腎臟重量之變化)。

圖11-1係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之腎損傷(腎臟之病理損傷)之效果。

圖11-2係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之腎損傷(腎纖維化)之效果(天狼星紅染色)。

圖11-3係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之腎損傷(腎纖維化)之效果( $\alpha$ -SMA染色)。

圖12-1係表示因抗癌劑(吉西他濱、奧沙利鉑、順鉑、卡鉑)所引起之RAW細胞毒性。

圖12-2係表示PC-SOD對因抗癌劑(吉西他濱、奧沙利鉑、順鉑、卡鉑)所引起之RAW細胞毒性的效果。

圖13-1係表示因抗癌劑(吉西他濱、奧沙利鉑、順鉑、卡鉑)所引起之RAW細胞之活性氧產生作用。

圖13-2係表示PC-SOD對因抗癌劑(吉西他濱、奧沙利鉑、順鉑、卡鉑)所引起之RAW細胞之活性氧產生的效果。

圖14係表示PC-SOD(PC-SOD)對因順鉑(CIS)所引起之骨髓抑制(末梢血液中血球之變化)的效果。

圖15係表示藉由PC-SOD之酶消化及LC/MS分析所獲得之PC-SOD之PC化部位及PC化比率。

#### 【實施方式】

#### 【0012】

本發明之用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物之有效成分係卵磷脂化超氧化物歧化酶(PC-SOD)。

於本說明書中，用語「卵磷脂化超氧化物歧化酶」與「PC-SOD」同義，可互換使用。

於本說明書中，用語「超氧化物歧化酶」與「SOD」同義，可互換使用。

於本說明書中，用語「磷脂醯膽鹼」、「PC」及「卵磷脂」同義，可互換使用，可用於集合體，亦可用於各分子。

於本說明書中，用語「PC-SOD」意指PC-SOD分子之集合體。此處，關於構成「PC-SOD」之各PC-SOD分子中所鍵結之PC之數量及鍵結部位，在PC-SOD分子之間可相同，或者亦可不同。因此，「PC-SOD」中所鍵結之PC之個數可由平均鍵結數表示。又，「PC-SOD」中，PC之鍵結部位可藉由SOD中之胺基酸殘基來特定，PC之鍵結比率可由PC鍵結於SOD中之胺基酸殘基之比率表示。

於本說明書中，用語「PC-SOD次單元」意指PC-SOD分子次單元之集合體。

於本說明書中，用語「SOD」意指SOD分子之集合體。

於本說明書中，用語「SOD次單元」意指SOD分子次單元之集合體。

### 【0013】

於本說明書中，用語「PC-SOD分子」意指PC-SOD分子次單元經二聚物化之分子，用語「PC-SOD分子次單元」意指構成PC-SOD分子之二聚物中之單體。此處，關於構成各PC-SOD分子之二聚物之PC-SOD分子次單元中所鍵結之PC之數量及鍵結部位，在構成該二聚物之PC-SOD分子次單元之間可相同，或者亦可不同。

於本說明書中，用語「SOD分子」意指SOD分子次單元經二聚物化之分子，用語「SOD分子次單元」意指構成SOD分子之二聚物中之單體。

#### 【0014】

PC-SOD係藉由卵磷脂對SOD進行了修飾之物質，迄今為止，本申請人雖報告了其對灼傷(專利文獻10)、間質性肺炎(專利文獻11)、慢性阻塞性肺病症候群(專利文獻12)、急性呼吸窘迫症候群(專利文獻13)等有效，但其對伴隨抗癌劑之投予之傷害的作用完全未知。

#### 【0015】

PC-SOD係藉由卵磷脂對SOD進行了修飾之物質，較佳為藉由磷脂醯膽鹼(PC)直接或經由連接子對SOD之1個以上之胺基酸殘基、較佳為包含胺基之胺基酸殘基或N末端胺基酸殘基、更佳為離胺酸殘基進行了修飾之物質。

#### 【0016】

作為PC-SOD中之SOD，較佳為人類SOD(序列編號1)，特佳為活性中心含有銅及鋅之人類SOD(人類Cu/ZnSOD)。該SOD有由人類組織製造之天然人類Cu/ZnSOD、利用基因工程方法製造之人類Cu/ZnSOD、具有與天然人類Cu/ZnSOD實質上相同之胺基酸序列之重組人類Cu/ZnSOD、該等人類Cu/ZnSOD之胺基酸序列中之一部分胺基酸經化學修飾或改型之SOD等，可為任一人類Cu/ZnSOD。PC-SOD中之SOD較佳為人類SOD1，更佳為111位半胱胺酸之巰基經保護之人類SOD1，進而較佳為111位半胱胺酸之巰基經羥乙基硫化之人類SOD1。

#### 【0017】

又，PC-SOD中，PC直接或經由連接子鍵結於構成SOD之胺基酸殘基中之1個以上之游離胺基或羥基(較佳為胺基)。作為PC所鍵結之胺基酸殘基，可例舉：SOD分子之N末端之Ala、以及Lys、Gln、Asn、Arg、Ser、Thr、及Tyr，較佳為N末端之Ala、Lys、及Thr，更佳為N末端之Ala、及Lys，進而較佳為Lys。

#### 【0018】

PC較佳為與SOD分子次單元之各者獨立地鍵結有1~12個，更佳為鍵結有1~8個，進而較佳為鍵結有1~4個，進而更佳為鍵結有2~3個，進而較佳為鍵結有2個。

因此，PC-SOD分子中PC較佳為鍵結有2~24個，更佳為鍵結有2~16個，進而較佳為鍵結有2~8個，進而更佳為鍵結有4~6個，進而較佳為鍵結有4個。

於PC-SOD之情形時，PC之鍵結數可由與作為集合體之SOD鍵結之PC之平均鍵結數來表示。因此，PC-SOD中，PC以平均鍵結數計為2~24個、較佳為2~16個、更佳為2~8個、進而較佳為4~6個、最佳為4個鍵結於SOD。

#### 【0019】

PC可直接鍵結於構成SOD之胺基酸殘基，但較佳為經由連接子鍵結。

作為連接子，較佳為二羧酸，特佳為 $-C(=O)(CH_2)_nC(=O)-$ (此處，n為2以上之整數，較佳為2~10，更佳為2~6，進而較佳為2~4，特佳為3)。再者，該連接子將PC之甘油基之羥基與胺基酸殘基之胺基或羥基(較佳為胺基)連結。



歧化酶次單元，

構成該卵磷脂化超氧化物歧化酶(A)之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元包含：

m = 1之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a1)25~40莫耳%、

m = 2之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a2)35~50莫耳%、

m = 3之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a3)10~20莫耳%、及

m = 4之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a4)5~15莫耳%。

### 【0025】

本發明之PC-SOD中，PC鍵結於SOD之鍵結部位及其鍵結比率較佳為如下所述。再者，用單字母表示之胺基酸後之數字表示自SOD分子中之N末端起之殘基數。

(1)於鍵結部位為K3、N末端或T2之情形時，PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，較佳為1~10%，更佳為2~8%，進而較佳為5%。

(2)於鍵結部位為K9之情形時，PC之鍵結比率較佳為10~30%，更佳為15~26%，進而較佳為23%。

(3)於鍵結部位為K23之情形時，PC之鍵結比率較佳為50~75%，更佳為55~70%，進而較佳為63%。

(4)於鍵結部位為K36之情形時，PC之鍵結比率較佳為30~55%，更佳為35~50%，進而較佳為43%。

(5)於鍵結部位為K70或K75之情形時，PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，較佳為10~80%，更佳為30~65%，進而較佳為53%。

(6)於鍵結部位為K122或K128之情形時，PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，較佳為10~45%，更佳為20~35%，進而較佳為27%。

(7)於鍵結部位為K136之情形時，PC之鍵結比率較佳為10～60%，更佳為20～45%，進而較佳為33%。

較佳為以上述(1)～(7)之合計計，PC-SOD中，以平均鍵結數計，PC鍵結有1～8個、較佳為2～6個、更佳為3～5個、最佳為4個。

### 【0026】

如下述實施例所記載，上述PC-SOD具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的效果。此處，作為伴隨抗癌劑之投予之傷害，可例舉：神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷、骨髓抑制及其等之1種以上之任意組合。

由於經投予抗癌劑、尤其是鉑製劑之患者多數情況下會發生神經損傷，因此本發明對作為伴隨抗癌劑之投予之傷害的神經損傷有效係暗示有益於提高經投予抗癌劑之患者之QOL。

由於經投予抗癌劑之患者多數情況下會發生由抗癌劑所引起之肝損傷，因此本發明對肝損傷有效係暗示有益於提高經投予抗癌劑之患者之QOL。

又，由於經投予抗癌劑、尤其是鉑製劑之患者多數情況下會發生藥物性失聰，因此本發明對作為伴隨抗癌劑之投予之傷害的藥物性失聰有效係暗示有益於提高經投予抗癌劑之患者之QOL。

進而，由於經投予抗癌劑、尤其是鉑製劑、更佳為順鉑之患者多數情況下會發生腎損傷，因此本發明對作為伴隨抗癌劑之投予之傷害的腎損傷有效係暗示有益於提高經投予抗癌劑之患者之QOL。

進而，由於經投予抗癌劑、尤其是鉑製劑或代謝拮抗劑、更佳為順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、吉西他濱等之患者多數情況下會發生骨髓抑制，因

此本發明對作為伴隨抗癌劑之投予之傷害的骨髓抑制有效係暗示有益於提高經投予抗癌劑之患者之QOL。

#### 【0027】

本發明之醫藥組合物可用於伴隨抗癌劑之投予之神經損傷中之周邊神經病變、神經病變、神經性病變疼痛、觸感痛、痛覺過敏或痛覺麻木、或者溫冷感障礙，尤其可用於CIPN。此處，觸感痛與異常疼痛同義。

#### 【0028】

作為上述神經性病變疼痛或觸感痛之具體症狀，可例舉選自由四肢麻木、四肢疼痛、深部腱反射下降、肌力下降、及運動功能障礙所組成之群中之1種以上。

又，上述溫冷感障礙包括選自由冷感過敏、冷感麻木、溫感過敏、及溫感麻木所組成之群中之1種以上。

#### 【0029】

該等症狀係伴隨抗癌劑之投予所產生之傷害，尤其是被視為化學療法誘發性周邊神經病變(CIPN)之傷害，係會使癌症患者之QOL下降之傷害。因此，本發明之醫藥組合物能夠治療或預防該等症狀對於進行癌症化學療法而言極為重要。

#### 【0030】

本發明之醫藥組合物對因抗癌劑之投予所產生之表皮內神經纖維密度減少表現出預防效果，又，對由抗癌劑之投予所引起之脊髓背根神經節(DRG)神經元之病理損傷表現出預防效果。進而，具有保護因抗癌劑之投予所產生之神經突損傷之作用。

因此，本發明之醫藥組合物對因神經纖維密度之減少所產生之神經

損傷、因神經突之減少或消退所產生之神經損傷、因脊髓背根神經節(DRG)神經元之損傷所產生之神經損傷具有治療或預防效果。

### 【0031】

又，本發明之醫藥組合物具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予之肝損傷的效果。

本發明之醫藥組合物具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予、尤其是鉑製劑之投予、更佳為奧沙利鉑、卡鉑、或順鉑之投予之藥物性失聰的效果。

本發明之醫藥組合物具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予、尤其是鉑製劑之投予、更佳為順鉑之投予之腎損傷的效果。伴隨抗癌劑之投予之腎損傷較佳為伴有少尿之腎損傷、或順鉑腎病。伴隨抗癌劑之投予之腎損傷較佳為處於自急性腎損傷向慢性腎損傷之過渡期。

本發明之醫藥組合物具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予、尤其是鉑製劑之投予、代謝拮抗劑之投予、更佳為奧沙利鉑、卡鉑、順鉑、吉西他濱等之投予之骨髓抑制的效果。

進而，本發明之醫藥組合物亦具有如下特徵：不會影響因抗癌劑所帶來之抗腫瘤效果，相較於專利文獻9中所記載之鈣錳福地吡，細胞毒性較低，且神經保護作用較高。

### 【0032】

如上所述，本發明之醫藥組合物對伴隨抗癌劑之投予之傷害具有治療或預防效果，作為該抗癌劑，較佳為化學治療劑，進而較佳為選自由鉑製劑、代謝拮抗劑、紫杉烷系製劑、長春花屬生物鹼系製劑、及蛋白酶體抑制劑所組成之群中之至少1種，特佳為鉑製劑。

作為鉑製劑之具體例，例如可例舉：順鉑、卡鉑、及奧沙利鉑。

作為紫杉烷系製劑之具體例，例如可例舉：紫杉醇或歐洲紫杉醇。

作為長春花屬生物鹼系製劑之具體例，例如可例舉：長春新鹼或長春瑞賓。

作為蛋白酶體抑制劑之具體例，例如可例舉：硼替佐米、或卡非佐米。

作為代謝拮抗劑之具體例，可例舉：吉西他濱、阿糖胞苷、卡莫氟、替加氟、5-氟尿嘧啶、甲胺喋呤、卡培他濱。

又，作為具體之抗癌劑，較佳為包含選自由多柔比星、表柔比星、奧沙利鉑、卡鉑、順鉑、吉西他濱、5-氟尿嘧啶、卡培他濱、歐洲紫杉醇、紫杉醇、長春新鹼、長春花鹼、長春瑞賓、硼替佐米、及沙利竇邁所組成之群中之至少1種，特佳為奧沙利鉑。

### 【0033】

本發明中之伴隨抗癌劑之投予之傷害與抗癌劑之較佳之組合如下。

(1)於伴隨抗癌劑之投予之傷害為神經損傷之情形時，抗癌劑較佳為鉑製劑或紫杉烷系製劑，抗癌劑進而更佳為奧沙利鉑、順鉑或紫杉醇。尤其是，於伴隨抗癌劑之投予之傷害為CIPN之情形時，抗癌劑較佳為鉑製劑，進而更佳為奧沙利鉑。

(2)於伴隨抗癌劑之投予之傷害為肝損傷之情形時，抗癌劑較佳為鉑製劑，特佳為奧沙利鉑。

(3)於伴隨抗癌劑之投予之傷害為藥物性失聰之情形時，抗癌劑較佳為鉑製劑，特佳為順鉑。

(4)於伴隨抗癌劑之投予之傷害為腎損傷之情形時，抗癌劑較佳為鉑

製劑，尤其是於伴隨抗癌劑之投予之傷害為順鉑腎病之情形時，抗癌劑較佳為順鉑。

(5)於伴隨抗癌劑之投予之傷害為骨髓抑制之情形時，抗癌劑較佳為鉑製劑或代謝拮抗劑，特佳為順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、吉西他濱。

#### 【0034】

又，本發明之醫藥組合物較佳為藉由癌症化學療法、例如FOLFOX療法、或XELOX療法(CapeOX療法)來投予，更佳為藉由mFOLFOX療法來投予。

FOLFOX係併用醛葉酸、氟尿嘧啶、及奧沙利鉑之癌症化學療法。於FOLFOX中，根據各藥劑之投予量之不同等，存在包括FOLFOX1～FOLFOX7、及mFOLFOX6之改型方法之變化，較佳為FOLFOX4、FOLFOX6、或mFOLFOX6，尤其在日本較佳為mFOLFOX6。

XELOX療法(CapeOX療法)係併用希羅達及奧沙利鉑(卡培他濱及奧沙利鉑)之癌症化學療法。

#### 【0035】

本發明之醫藥組合物較佳為對患有選自由卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸膜間皮瘤、惡性骨腫瘤、腎癌、陰莖癌、骨與軟組織腫瘤、肝癌、甲狀腺癌、腹膜後腫瘤、骨轉移、睪丸癌、膽囊癌、膽道癌、膽管癌、腎上腺癌、神經胚細胞瘤、肝母細胞瘤、肝原發惡性腫瘤、神經管胚細胞瘤、胃癌、胰腺癌、尿路上皮

癌、生殖腺外腫瘤、朗格漢斯細胞組織細胞增生症、被套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症的癌症患者投予，更佳為對患有選自由胃癌、胰腺癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症的癌症患者投予，進而較佳為對患有選自由結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症的癌症患者投予。

### 【0036】

又，本發明中，抗癌劑亦可作為癌經切除之患者之術後輔助化學療法或防止復發而對患者投予。即，抗癌劑較佳為對有選自由卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸膜間皮瘤、惡性骨腫瘤、腎癌、陰莖癌、骨與軟組織腫瘤、肝癌、甲狀腺癌、腹膜後腫瘤、骨轉移、睪丸癌、膽囊癌、膽道癌、膽管癌、腎上腺癌、神經胚細胞瘤、肝母細胞瘤、肝原發惡性腫瘤、神經管胚細胞瘤、胃癌、胰腺癌、尿路上皮癌、生殖腺外腫瘤、朗格漢斯細胞組織細胞增生症、被套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症之既往史且該癌經切除的患者投予，更佳為對有選自由胃癌、胰腺癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症之既往史且該癌經切除的患者投予，進而較佳為對有選自由結腸癌、直腸癌、及大腸癌所組成之群中之1種以上之癌症之既往史且該癌經切除的患者投予。

**【0037】**

由於本發明之醫藥組合不僅對伴隨抗癌劑之投予之神經損傷具有治療或預防效果，對肝損傷、藥物性失聰、及/或腎損傷亦具有治療或預防效果，因此亦可對神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎損傷及骨髓抑制之1種以上以任意組合併發的患者投予。

**【0038】**

由於本發明之醫藥組合物具有治療或預防伴隨抗癌劑之投予所產生之神經損傷、肝損傷、藥物性失聰、腎臟傷害、骨髓抑制或其等之1種以上之組合的效果，因此較佳為與抗癌劑組合來投予。

**【0039】**

本發明之醫藥組合物只要含有PC-SOD即可，較佳為向其中調配藥學上所容許之載體而製成各種投予形態之醫藥組合物。

作為此種醫藥組合物之投予形態，較佳為注射(較佳為靜脈內注射或局部注射)、或點滴。

於製成注射劑之情形時，使用水、增溶劑、或木糖醇水溶液(較佳為5 w/w%、10 w/w%、或20 w/w%，更佳為5 w/w%)等。作為注射劑，較佳為靜脈內投予劑、局部注射劑、皮下注射劑、肌內投予劑。

作為本發明之醫藥組合物之製劑形態，可例舉：冷凍乾燥製劑、粉末填充劑之形態，較佳為冷凍乾燥製劑。為了製成冷凍乾燥製劑，較佳為調配蔗糖等穩定劑。可藉由利用該技術領域中公知之方法對包含PC-SOD及蔗糖之水溶液進行冷凍乾燥而製劑化。PC-SOD：蔗糖之重量比較佳為1：1~1：5，更佳為1：1~1：2。又，於PC-SOD為40 mg之情形時，蔗糖較佳為40 mg~200 mg，更佳為40 mg~80 mg，進而較佳為67 mg。

**【0040】**

本發明之醫藥組合物中之PC-SOD之含量並無特別限定，相對於組合物總量，通常為1~100質量%，較佳為10~80質量%，更佳為25~50質量%。

**【0041】**

本發明之醫藥組合物之投予量根據投予抗癌劑之患者之症狀及年齡等而不同，以上述PC-SOD計，成人每天之投予量較佳為20~160 mg，更佳為20~80 mg，進而較佳為40~80 mg。又，該投予量亦可分成1週1~4次、2週1~4次、或3週1~4次來投予，該投予循環可分別反覆進行1~20次。較佳為本發明之醫藥組合物能夠按照FOLFOX或XELOX之投予方案來投予。於按照FOLFOX之情形時，本發明之醫藥組合物較佳為2週投予1次，將該操作進行12次循環。又，於按照XELOX之情形時，本發明之醫藥組合物較佳為3週投予1次，將該操作進行8次循環。

**【0042】**

本發明之較佳之另一實施方式係PC-SOD，其用於預防或治療伴隨抗癌劑之投予之傷害。

本發明之較佳之另一實施方式係PC-SOD之用途，其用於製造伴隨抗癌劑之投予之傷害的預防或治療用醫藥組合物。

本發明之較佳之另一實施方式係預防或治療伴隨抗癌劑之投予之傷害的方法，其特徵在於投予PC-SOD。

**[實施例]****【0043】**

其次，舉出實施例，對本發明更詳細地進行說明，但本發明並不受

該等實施例限定。

本實施例中所使用之PC-SOD係按照專利文獻16中所記載之方法來製造。

#### 【0044】

[試驗例1]對因奧沙利鉑所引起之大鼠異常疼痛(觸感痛)之作用

「概要」

為了確認PC-SOD對因抗癌劑所引起之異常疼痛之效果，調查PC-SOD對向大鼠投予了作為抗癌劑之奧沙利鉑時所產生之機械刺激所引起之異常疼痛的作用。對大鼠尾靜脈投予PC-SOD作為受驗藥，進行以下之試驗。

#### 【0045】

「方法」

(1)投予奧沙利鉑而誘發異常疼痛之模型大鼠之製作：

使用6～8週齡之SD系雄性大鼠(200～400 g)，向大鼠之腹腔內投予4 mg/kg奧沙利鉑(以下，有時簡稱為OXA)。投予係持續4週每週實施2次，共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群投予OXA之溶劑即5%葡萄糖溶液。OXA使用ELPLAT注射用100 mg(Yakult Honsha股份有限公司)。

(2)對受驗藥之投予預防效果進行評價之實驗：

將實驗動物分成對照群、OXA投予群、OXA及PC-SOD 0.1 mg/kg投予群、OXA及PC-SOD 0.3 mg/kg投予群或OXA及PC-SOD 1 mg/kg投予群(OXA + PC-SOD投予群)這5個群(各群n = 8)。預防實驗中，向OXA + PC-SOD投予群投予OXA 5分鐘～15分鐘後，對尾靜脈投予PC-SOD。投

予係持續4週每週實施2次，共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群及OXA投予群投予PC-SOD之溶劑。

### (3) von Frey試驗(von Frey test)

針對上述大鼠，藉由von Frey細絲對大鼠之後腳施加壓力刺激，在無限制之狀態下進行痛覺測試。壓力刺激之強度設定為50 g。

### (4)統計處理

數據係以平均±標準誤差(Mean±SEM)來表示。關於成績之統計處理，2群間之比較係使用學生t檢定來進行，3群以上之群間之比較係使用單因素方差分析檢定(post-hoc Tukey's test)來進行，於危險率為5%以下之情形時，存在有意義差(圖中之\*、\*\*、\*\*\*：p<0.05、p<0.01、p<0.001)。

## 【0046】

### 「結果與解釋」

將上述試驗結果中PC-SOD之預防性投予之濃度依賴性結果示於圖1。OXA投予群中，相較於對照群，痛覺閾值(Threshold)顯著下降。與之相對，於OXA+PC-SOD(0.1、0.3、1 mg/kg)投予群中，顯示PC-SOD呈濃度依賴性地抑制因OXA所引起之痛覺閾值下降。進而，1 mg/kg之PC-SOD群中，顯著抑制OXA投予群中可見之閾值下降。

根據以上之結果，確認到PC-SOD對因OXA所引起之機械性異常疼痛具有預防效果。

## 【0047】

### [試驗例2]低溫刺激試驗

### 「概要」

藉由利用以下所示之方法對因低溫刺激所引起之異常疼痛進行觀察，可確認本發明對因抗癌劑所引起之周邊神經性病變疼痛之效果。

### 【0048】

「方法」

#### (1)投予OXA而誘發異常疼痛之模型大鼠之製作

使用5週齡之SD系雄性大鼠(200 g~400 g)作為實驗動物，向大鼠之腹腔內投予10 mg/kg OXA。投予共計實施2次(第1、2天)。以相同之方式向對照群投予OXA之溶劑即5%葡萄糖溶液。

#### (2)受驗藥之投予

將實驗動物分成對照群、OXA投予群、OXA及PC-SOD 1 mg/kg投予群(OXA + PC-SOD投予群)這3個群(各群n = 8)。OXA + PC-SOD投予群中，作為預防性投予，在投予OXA 15分鐘後，對尾靜脈投予PC-SOD。投予共計實施2次(第1、2天)。以相同之方式向對照群及OXA投予群投予PC-SOD之溶劑。

#### (3)丙酮測試(acetone test)

將大鼠放入底部為金屬絲網之容器中使其適應30分鐘後，使用有機溶劑用噴霧器(NO.3530，FURUPLA股份有限公司製造)，對後腳噴霧0.1 mL丙酮，利用丙酮氣化時之冷卻作用來施加冷刺激。自噴霧開始起觀察大鼠之回避反應40秒，藉由得分法進行評價。具體而言，得分法係分成4個等級(得分0、1、2、3)來評價。得分0係動物等同於安靜狀態，無反應。得分1係動物之後腳反應迅速如活動，但不包括反覆反應或反應時間變長等。得分2係動物之後腳反應迅速如活動，且包括反覆反應或反應時間變長等。得分3係得分2之情況，且動物出現舔後腳之動作。

#### (4)統計處理

數據係以平均±標準誤差(Mean±SEM)來表示。關於成績之統計處理，2群間之比較係使用學生t檢定來進行，3群以上之群間之比較係使用單因素方差分析(post-hoc Tukey's test)檢定來進行，於危險率為5%以下之情形時，存在有意義差(圖中之\*、\*\*、\*\*\*：p<0.05、p<0.01、p<0.001)。

#### 【0049】

##### 「結果與解釋」

將對因OXA所引起之冷感性異常疼痛預防性投予PC-SOD之結果示於圖2。OXA投予群中，相較於對照群，冷感刺激之得分顯著增加。與之相對，1 mg/kg之PC-SOD群中，顯著抑制OXA投予群中可見之得分增加。

根據以上之結果，確認到PC-SOD對因OXA所引起之冷感性異常疼痛具有預防效果。

#### 【0050】

##### [試驗例3]表皮內神經纖維密度變化之評價

##### 「概要」

藉由利用以下所示之方法對因奧沙利鉑所引起之表皮內神經纖維密度變化進行觀察，可確認本發明對因抗癌劑所引起之周圍神經之病理損傷之效果。

#### 【0051】

##### 「方法」

##### (1)表皮內神經密度之評價方法

對於經4%多聚甲醛固定液固定之大鼠表皮組織，24小時後藉由PBS(Phosphate Buffered Saline，磷酸鹽緩衝鹽水)進行洗淨，製作冷凍塊。所製作之塊係藉由低溫恆溫器(CM3050S，Leica公司製造)製作厚度50 μm之冷凍切片，添加0.2%Triton-X溶液進行透過處理，使其反應10分鐘。神經纖維係藉由抗PGP9.5抗體(Ultraclone Ltd.)，於4°C下反應一晚後，藉由PBSt(Phosphate Buffered Saline with Tween-20，含Tween-20之磷酸鹽緩衝鹽水)進行洗淨，與二級螢光抗體(Alexa Fluor 488山羊抗兔，IgG Invitrogen)反應。於室溫下反應1小時後，進行洗淨、沖洗、VECTASHIELD with DAPI H-1200(Vector公司)滴下、封入，藉由BX-X800螢光顯微鏡(基恩士公司製造)，以倍率：200倍保存各樣品之2~3張圖像(比列尺=100 μm)。

### 【0052】

#### 「結果與解釋」

將對因OXA所引起之表皮內神經纖維密度減少投予PC-SOD之結果示於圖3。OXA投予群中，相較於對照群，表皮內神經纖維密度減少(箭頭)。與之相對，OXA+PC-SOD(1 mg/kg)投予群中表現出對因OXA所引起之表皮內神經纖維密度減少之抑制效果。

根據以上之結果，確認到PC-SOD對因OXA所引起之周邊神經病變之病理損傷具有預防效果。

### 【0053】

#### [試驗例4]DRG之病理損傷之評價

#### 「概要」

藉由利用以下所示之方法對因奧沙利鉑所引起之DRG之形態變化進

行觀察，可確認本發明對因抗癌劑所引起之DRG神經元之病理損傷之效果。

#### 【0054】

##### 「方法」

將所採取之L5之DRG神經元組織用10%中性緩衝福馬林液保存，固定後實施PBS洗淨、70%乙醇置換處理，進行石蠟塊之製作、薄切、HE(hematoxylin-eosin，蘇木精-伊紅)染色。樣品塊之薄切樣品之厚度被切成2~3 μm。所製作之病理樣品切片係藉由一體化螢光顯微鏡(BZ-X800，基恩士公司製造)之光學顯微鏡功能，以倍率：200、400倍拍攝各樣品1~3張。關於評價方法，對作為DRG神經元損傷之指標之DRG神經元之核小體之多核化、及核小體之形態異常進行評價(比列尺=50 μm)。

#### 【0055】

##### 「結果與解釋」

將對因OXA所引起之DRG之病理損傷投予PC-SOD之結果示於圖4。OXA投予群中，相較於對照群，觀察到病理損傷之現象(箭頭，DRG神經元之核小體之多核化與形態異常)。與之相對，OXA+PC-SOD(1 mg/kg)投予群中表現出對因OXA所引起之DRG之病理損傷之抑制效果。

根據以上之結果，確認到PC-SOD對因OXA所引起之DRG神經元之病理損傷具有預防效果。

#### 【0056】

[試驗例5]因奧沙利鉑所引起之肝損傷之病理評價

##### 「概要」

藉由利用以下所示之方法對因奧沙利鉑所引起之肝損傷之病理圖像

進行觀察，可確認本發明對因抗癌劑所引起之肝損傷之效果，又，可確認與錳福地吡之區別。

### 【0057】

#### 「方法」

針對所採取之肝臟，用10%中性緩衝福馬林液固定組織，使用Histos 5(Milestone)與包埋中心(EG1160, Leica)，製作石蠟塊。樣品塊係使用切片機(MR2245, Leica)，以3  $\mu\text{m}$ 之厚度進行薄切而製作載玻片。所製作之載玻片係使用HE染色法進行染色、封入，藉由一體化螢光顯微鏡(BZ-X800, 基恩士公司)之光學顯微鏡功能，以倍率：200、400倍進行觀察。關於觀察、評價，對整個切片進行觀察，隨機選取2~4張代表性組織圖像，對炎症、壞死等組織結構之變異進行觀察、評價(比列尺=200  $\mu\text{m}$ )。

### 【0058】

#### 「結果與解釋」

將對因OXA所引起之肝臟之病理損傷投予PC-SOD之結果、與錳福地吡之區別之結果示於圖5。OXA投予群中，相較於對照群，確認到肝臟病理損傷(箭頭，肝細胞之壞死)。與之相對，OXA + PC-SOD(1 mg/kg)投予群中表現出因OXA所引起之肝細胞之壞死之抑制效果。

另一方面，錳福地吡之投予群中未表現出因OXA所引起之肝細胞之壞死之抑制效果。

再者，由於錳福地吡係以CIPN作為對象疾病進行醫藥開發之鈣錳福地吡之類似物，能夠以試劑之形式獲取，因此用作本實施例之比較對照。

根據以上之結果，可知PC-SOD對因OXA所引起之肝損傷具有預防效果。又，可確認相較於錳福地吡，針對作為OXA之嚴重副作用之一之

肝損傷的PC-SOD具有減輕副作用之預防效果。

### 【0059】

[試驗例6]PC-SOD對奧沙利鉑之抗腫瘤效果之影響

「概要」

藉由利用以下所示之方法對因奧沙利鉑所引起之癌細胞之增殖變化進行觀察，可確認本發明對抗癌劑之抗腫瘤效果之影響。

### 【0060】

「方法」

(1)細胞之培養

大腸癌細胞(colo320，HCT116)係使用含有10%胎牛血清、100單位/mL青黴素-鏈黴素(Gibco BRL公司製造)之RPM1640培養基(Thermo Fisher Scientific公司)，於37°C、5%CO<sub>2</sub>培養箱內培養。

(2)藥物之處理及細胞增殖之測定

將細胞以10,000細胞/孔接種於96孔板，24小時後進行受驗液之處理。於僅OXA之受驗液中，將OXA自100 μM起稀釋3倍(10個階段)，添加於96孔板。OXA + PC-SOD之受驗液中，OXA係以相同濃度添加PC-SOD(50 μg/mL)(各群n=3)。在培養72小時後，加入各孔之溶液之1/10量的CCK-8溶液，測定吸光度(490 nm)(Tecan，Tecan Japan)。數據係以平均±標準誤差(Mean±SEM)表示。再者，實驗條件可適當變更。

### 【0061】

「結果與解釋」

確認到因OXA所引起之大腸癌細胞之增殖抑制。相較於OXA單獨投予群，OXA + PC-SOD群以相同程度抑制細胞增殖，藉此可確認本發明不

會影響奧沙利鉑之抗腫瘤效果(圖6)。

### 【0062】

[試驗例7]PC-SOD在因抗癌劑所引起之神經突損傷中之神經保護效果

「概要」

已知來自大鼠腎上腺嗜鉻細胞瘤之PC12細胞係藉由神經生長因子(NGF)而分化為具有神經突之神經樣細胞，廣泛地用作神經細胞模型。為了對PC-SOD之神經突保護作用進行評價，使用藉由NGF進行了分化之PC12細胞，對PC-SOD在因各種抗癌劑所引起之神經突損傷中之效果進行解析。

### 【0063】

[試驗例7-1]PC-SOD在因鉑製劑(奧沙利鉑或順鉑)所引起之神經突損傷中之神經保護效果

「方法」

將PC12細胞以5000細胞/孔接種於塗覆膠原之24孔板。24小時後將培養基更換為分化培養基(含有100 ng/mL NGF及0.5%FBS(Fetal Bovine Serum，胎牛血清)之RPMI-1640)，進而培養96小時。在神經突伸長後，藉由奧沙利鉑(最終濃度20  $\mu$ M)單獨、順鉑(結果圖中簡稱為CP，最終濃度33  $\mu$ M)單獨、及含有奧沙利鉑或順鉑與PC-SOD(最終濃度10、50、100  $\mu$ g/mL)之分化培養基之組合來培養24小時。藉由顯微鏡(Keyence BZ-X800)獲取細胞之圖像，使用圖像解析軟體ImageJ(NIH)來測量神經突之長度。各群反覆進行3次如下操作：每孔解析30個細胞。圖表係表示各群之平均值，藉由Tukey檢定進行多重比較(\* :  $p < 0.05$ )。

### 【0064】

## 「結果」

藉由添加奧沙利鉑而神經突消退，但藉由同時添加PC-SOD，呈PC-SOD濃度依賴性地顯著地抑制神經突消退，抑制至與未添加奧沙利鉑時相同之水準。對於因順鉑所引起之神經突消退，相較於單獨添加順鉑，顯著抑制神經突消退。根據該等結果，顯示PC-SOD保護神經突免受因奧沙利鉑及順鉑所引起之神經突損傷。又，關於因PC-SOD所引起之神經突消退抑制作用，相較於因順鉑所引起之神經突消退，對因奧沙利鉑所引起之神經突消退更強烈地發揮作用(圖7-1)。

## 【0065】

[試驗例7-2]PC-SOD在因卡鉑所引起之神經突損傷中之神經保護效果

## 「方法」

將PC12細胞以5000細胞/孔接種於塗覆膠原之24孔板。24小時後將培養基更換為分化培養基(含有100 ng/mL NGF及0.5% FBS之RPMI-1640)，進而培養96小時。在神經突伸長後，藉由卡鉑(最終濃度50  $\mu$ M)單獨、或含有卡鉑與PC-SOD(最終濃度10、20、50、100  $\mu$ g/mL)之分化培養基之組合來培養24小時。藉由顯微鏡(Keyence BZ-X800)獲取細胞之圖像，使用圖像解析軟體ImageJ(NIH)來測量神經突之長度。各群反覆進行3次如下操作：每孔解析30個細胞。圖表係表示各群之平均值，藉由Tukey檢定來進行多重比較(\* :  $p < 0.05$ )。

## 【0066】

## 「結果與解釋」

藉由添加卡鉑而神經突消退，但藉由同時添加PC-SOD，呈PC-SOD濃度依賴性地抑制神經突消退。提示PC-SOD保護神經突免受因卡鉑所引

起之神經突損傷(圖7-2)。

### 【0067】

[試驗例7-3]PC-SOD在因紫杉醇所引起之神經突損傷中之神經保護效果

「方法」

將PC12細胞以5000細胞/孔接種於塗覆膠原之24孔板。24小時後將培養基更換為分化培養基(含有100 ng/mL NGF及0.5% FBS之RPMI-1640)，進而培養96小時。在神經突伸長後，藉由紫杉醇(結果圖中簡稱為PTX，最終濃度0.1  $\mu$ M)單獨、或含有紫杉醇與PC-SOD(最終濃度10、50、100  $\mu$ g/mL)之分化培養基之組合來培養24小時。藉由顯微鏡(Keyence BZ-X800)獲取細胞之圖像，使用圖像解析軟體ImageJ(NIH)來測量神經突之長度。各群反覆進行3次如下操作：每孔解析30個細胞。圖表係表示各群之平均值，藉由Tukey檢定來進行多重比較(\*：p < 0.05)。

### 【0068】

「結果」

藉由添加紫杉醇而神經突消退，但藉由同時添加PC-SOD，呈PC-SOD濃度依賴性地抑制神經突消退。顯示PC-SOD亦保護神經突免受因紫杉醇所引起之神經突損傷(圖7-3)。

### 【0069】

[試驗例8]PC-SOD與錳福地吡在因奧沙利鉑所引起之神經突損傷中之神經保護效果之比較

「概要」

使用PC12細胞，對因奧沙利鉑所引起之神經突損傷中之PC-SOD之神經保護效果與具有SOD樣活性之錳福地吡之效果進行比較。

## 【0070】

## 「方法」

將PC12細胞以5000細胞/孔接種於塗覆膠原之24孔板。24小時後將培養基更換為分化培養基(含有100 ng/mL NGF及0.5% FBS之RPMI-1640)，進而培養96小時。在神經突伸長後，藉由奧沙利鉑(最終濃度20  $\mu$ M)單獨、或者含有奧沙利鉑與PC-SOD(最終濃度50  $\mu$ g/mL)或錳福地吡(最終濃度1、5、10、20、50  $\mu$ g/mL)之分化培養基來培養24小時。藉由顯微鏡(Keyence BZ-X800)獲取細胞之圖像，使用圖像解析軟體ImageJ(NIH)來測量神經突之長度。各群反覆進行3次如下操作：每孔解析30個細胞。圖表係表示各群之平均值，藉由Tukey檢定來進行多重比較(\*：p<0.05)。

## 【0071】

## 「結果與解釋」

關於因添加奧沙利鉑所引起之神經突消退，藉由同時添加50  $\mu$ g/mL之PC-SOD而幾乎完全得到抑制。另一方面，當同時添加錳福地吡時，於5  $\mu$ g/mL之濃度下可見較弱之抑制傾向，但即便以高濃度添加，亦無法確認到進一步之消退抑制效果。根據該結果，顯示相較於錳福地吡，PC-SOD具有更強之神經保護效果(圖8)。

## 【0072】

## [試驗例9]PC-SOD與錳福地吡之細胞毒性濃度之比較

## 「概要」

使用藉由NGF進行了分化之PC12細胞，對在奧沙利鉑之存在下/不存在下因PC-SOD及錳福地吡而產生細胞毒性之濃度進行研究。

**【0073】**

## 「方法」

將PC12細胞以10000細胞/孔接種於塗覆膠原之96孔板，24小時後將培養基更換為分化培養基(含有100 ng/mL NGF及0.5% FBS之RPMI-1640)，進而培養72小時。在奧沙利鉑(最終濃度20  $\mu$ M)之存在下/不存在下，添加PC-SOD(最終濃度10、50、100、200、500  $\mu$ g/mL)或錳福地吡(最終濃度1、5、10、20、50  $\mu$ g/mL)，培養24小時。細胞之存活率係藉由中性紅檢定來進行解析(\*：p<0.05)。各群反覆進行3次，圖表係表示各群之平均值。藉由Tukey檢定來進行多重比較(\*：p<0.05)。

**【0074】**

## 「結果與解釋」

顯示在奧沙利鉑之存在下/不存在下，於添加PC-SOD而表現出神經保護效果之濃度下，均不會影響細胞之存活率，表現出藥效之濃度與產生細胞毒性之濃度存在差異。另一方面，可知添加錳福地吡會使細胞存活率呈濃度依賴性地降低，在低於可見較弱之神經保護效果之濃度的濃度下亦產生細胞毒性。根據該等結果，顯示了相較於錳福地吡，PC-SOD之細胞毒性更低且安全性更高之可能性(圖9)。

**【0075】**

## [試驗例10]因順鉑所引起之腎損傷之評價

## 「概要」

藉由利用以下所示之方法測定因順鉑之投予所引起的腎臟之形態及重量之變化，可確認本發明對因抗癌劑所引起之腎損傷之效果。

**【0076】**

## 「方法」

使用6~8週齡之SD系雄性大鼠(200~400 g)，向大鼠腹腔內投予3 mg/kg順鉑(以下，有時簡稱為CIS)。投予係持續4週每週實施2次，共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群投予CIS之溶劑即生理鹽水。CIS係使用順鉑注射液50 mg(日醫工)。實驗動物分成對照群、CIS投予群、CIS及PC-SOD 1 mg/kg投予群(CIS+PC-SOD投予群)這3個群(各群n=6)。

預防實驗中，於CIS+PC-SOD投予群中，在投予CIS 5分鐘~15分鐘後向尾靜脈投予PC-SOD。投予係持續4週每週實施2次，共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群及CIS投予群投予PC-SOD之溶劑。測定大鼠之腎臟之重量，用體重來修正腎臟重量之變化。又，為了確認腎臟之大小及形態之變化，拍攝腎臟之照片(比列尺=10 mm)。

關於病理解析，將所採取之腎臟在矢狀面上進行切割，藉由10%福馬林固定後，使用Histos5(Milestone)與包埋中心(EG1160, Leica)，製作石蠟塊。樣品塊係使用切片機(MR2245, Leica)，以3  $\mu$ m之厚度進行薄切而製作載玻片。對於所製作之載玻片，在病情評價中進行過碘酸希夫(Periodic acid Schiff, PAS)染色法，在纖維化之評價中進行天狼星紅染色，藉由免疫染色法對作為纖維化標記之 $\alpha$ -SMA進行染色，藉由顯微鏡(BZ-X800, 基恩士公司)之光學顯微鏡功能，以倍率：40、100倍進行觀察。關於觀察、評價，對整個切片進行觀察，隨機選取4~9張引起傷害之皮質側之組織圖像，在病情變化中對炎症、腎小管壞死、或腎小管中之蛋白凝集、液泡化、壞死進行評價，在纖維化之評價中對皮質側之纖維素、

或抗體陽性部進行觀察、評價。比列尺 = 500  $\mu\text{m}$ (圖11-1)，比列尺 = 200  $\mu\text{m}$ (圖11-2、圖11-3)。

### 【0077】

#### 「結果與解釋」

PC-SOD對因CIS所引起之腎損傷之效果係以腎臟重量之變化作為指標來評價。結果示於圖10-1及圖10-2。將各群之腎臟之照片示於圖10-1。CIS投予群中，相較於對照群，確認到腎臟重量增加及腫大。與之相對，CIS + PC-SOD(1 mg/kg)投予群中，確認到抑制因CIS所引起之腎臟重量增加及腎臟腫大之效果(圖10-2)。

將對因CIS所引起之腎臟之病理損傷投予PC-SOD之結果示於圖11-1。CIS投予群中，相較於對照群，確認到液泡化、腎小管中之蛋白質凝集、炎症細胞之凝集等病理損傷現象(箭頭，液泡化、腎小管中之蛋白質凝集、炎症細胞之浸潤等)。與之相對，於經投予CIS + PC-SOD(1 mg/kg)之群中，對因CIS所引起之腎臟之病理損傷表現出抑制效果。其次，將對因CIS所引起之腎纖維化投予PC-SOD之結果示於圖11-2、圖11-3。於天狼星紅染色及 $\alpha$ -SMA染色之結果中，CIS投予群中，相較於對照群，確認到於腎小管間質部高表現纖維蛋白(箭頭表示纖維化、纖維蛋白陽性部)。與之相對，於經投予CIS + PC-SOD(1 mg/kg)之群中，確認到所檢測出之因CIS所引起之腎臟之纖維化陽性部減少。

根據以上之結果，可知PC-SOD對於因CIS所引起之腎臟之腫大、纖維化具有抑制效果，可確認針對作為CIS之嚴重副作用之一之腎損傷的PC-SOD具有減輕副作用之預防效果。

尤其是，認為伴隨抗癌劑之投予之腎臟腫大與因少尿所引起之水分

滯留密切相關，因此提示PC-SOD對伴隨抗癌劑之投予之腎損傷中伴有少尿之腎損傷有效。

又，正式試驗中，順鉑係持續4週每週投予2次。由此，認為正式試驗系統中會發生順鉑腎病。一般而言，急性腎損傷係指在數小時～數天之間發生之腎損傷，及慢性腎損傷(慢性腎病)係指「腎臟之損傷」或「腎功能下降」持續3個月以上之狀態，因此提示了如下可能性：PC-SOD抑制腎臟腫大及纖維化之效果在自急性腎損傷向慢性腎損傷之過渡期、較佳為自急性順鉑腎病向慢性順鉑腎病之過渡期發揮作用。

### 【0078】

[試驗例11]PC-SOD對因抗癌劑所引起之RAW細胞毒性之效果

「概要」

抗癌劑對RAW細胞表現出毒性。對此，對PC-SOD是否表現出抑制作用進行試驗。

### 【0079】

「方法」

將RAW細胞以20000細胞/孔(含有10%滅活FBS之D-MEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium, 達爾伯克改良伊格爾培養基)高葡萄糖培養基)接種於96孔板。24小時後單獨添加吉西他濱，單獨添加奧沙利鉑，單獨添加順鉑，及單獨添加卡鉑，或者添加吉西他濱與PC-SOD、奧沙利鉑與PC-SOD、順鉑與PC-SOD、卡鉑與PC-SOD。24小時後，使用CellTiter-Glo™ 2.0細胞存活率分析(Promega)、及讀板儀(Tecan, Infinite M Plex)來測定化學發光，藉此算出活細胞數。各群解析4孔之細胞。圖表係表示各群之平均值，藉由Dunnett檢定來進行多重比較

(\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  vs 對照群、# :  $p < 0.05$ 、## :  $p < 0.01$  vs 單獨抗癌劑)。

### 【0080】

#### 「結果與評價」

觀察到藉由單獨吉西他濱、單獨奧沙利鉑、單獨順鉑、及單獨卡鉑之處理，活細胞數呈抗癌劑之濃度依賴性地下降(圖12-1)。另一方面，藉由同時添加PC-SOD，呈PC-SOD濃度依賴性地顯著抑制依賴於抗癌劑之活細胞數下降。根據該等結果，顯示PC-SOD保護血球細胞免受因抗癌劑所引起之細胞毒性(圖12-2)。

### 【0081】

[試驗例12]PC-SOD對因抗癌劑所引起之RAW細胞之活性氧產生之效果

#### 「概要」

抗癌劑促進RAW細胞之活性氧產生。對此，對PC-SOD是否表現出活性氧產生抑制作用進行試驗。

### 【0082】

#### 「方法」

將RAW細胞以20000細胞/孔(含有10%滅活FBS之D-MEM高葡萄糖培養基)接種於螢光用96孔板。24小時後單獨添加吉西他濱，單獨添加奧沙利鉑，單獨添加順鉑，及單獨添加卡鉑，或者添加吉西他濱與PC-SOD、奧沙利鉑與PC-SOD、順鉑與PC-SOD、卡鉑與PC-SOD。16小時後，對溶解有MitoSOX™紅色線粒體超氧化物指示劑(Invitrogen™)之HBSS溶液(Hank's Balanced Salt Solution，漢克氏平衡鹽溶液)進行30分鐘處理，然後更換為含有1%滅活FBS之D-MEM高葡萄糖培養基。使用讀

板儀(Tecan, Infinite M Plex)來測定螢光(Ex 510 nm, Em 580 nm), 藉此算出粒線體中之活性氧產生。各群解析4孔之細胞。圖表係表示各群之平均值, 藉由Dunnett檢定來進行多重比較(\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  vs 對照群、# :  $p < 0.05$ 、## :  $p < 0.01$  vs 單獨抗癌劑)。

### 【0083】

#### 「結果與評價」

觀察到藉由單獨吉西他濱、單獨奧沙利鉑、單獨順鉑、及單獨卡鉑之處理, 活性氧呈抗癌劑之濃度依賴性地產生(圖13-1)。另一方面, 藉由同時添加PC-SOD, 呈PC-SOD濃度依賴性地顯著抑制依賴於抗癌劑之活性氧產生(圖13-2)。根據該等結果, 顯示PC-SOD抑制因抗癌劑所引起之粒線體中之活性氧產生。又, 若結合活細胞數解析之結果進行探討, 則顯示PC-SOD經由抗氧化作用保護血球細胞免受因抗癌劑所引起之細胞毒性(圖13)。

### 【0084】

#### [試驗例13]因順鉑所引起之骨髓抑制之評價

#### 「概要」

藉由利用以下所示之方法對因順鉑之投予所引起的末梢血液之血球之變化進行分析, 可確認本發明對因抗癌劑所引起之骨髓抑制之效果。

### 【0085】

#### 「方法」

使用6~8週齡之SD系雄性大鼠(200~400 g), 向大鼠腹腔內投予順鉑(以下, 有時簡稱為CIS)3 mg/kg。投予係持續4週每週實施2次, 共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群投予CIS

之溶劑即生理鹽水。CIS係使用順鉑注射液50 mg(日醫工)。實驗動物分成對照群、CIS投予群、CIS及PC-SOD 1 mg/kg投予群(CIS + PC-SOD投予群)這3個群(各群n = 6)。預防實驗中，於CIS + PC-SOD投予群中，投予CIS 5分鐘～15分鐘後向尾靜脈投予PC-SOD。投予係持續4週每週實施2次，共計8次(第1、2、7、8、13、14、19、20天)。以相同之方式向對照群及CIS投予群投予PC-SOD之溶劑。末梢血液係於第3天自大鼠之尾靜脈採集，藉由自動血球計數器(MEK-6458，日本廣電)實施末梢血液分析。

### 【0086】

#### 「結果與解釋」

確認到藉由投予CIS而白血球(WBC)、血小板(PLT)下降，但在同時投予PC-SOD之群中，白血球、血小板之下降得到抑制。

根據以上之結果，提示PC-SOD保護因CIS所引起之骨髓抑制(圖14)。

### 【0087】

#### [試驗例14]PC-SOD之PC化部位之鑑定

PC-SOD典型地按照專利文獻14、15或專利文獻16中所記載之方法、更佳為專利文獻16中所記載之方法製造。根據該等文獻可理解，當製造PC-SOD時，在溶劑之存在下使PC鍵結於SOD，因此PC所鍵結之SOD之胺基酸殘基實質上無法對所有SOD分子嚴格地指定相同之部位。因此，本發明之PC-SOD係包含PC以各種個數及鍵結部位鍵結於SOD分子之PC-SOD分子的異質集合體。

因此，關於「PC-SOD」之結構、尤其是PC-SOD中之PC之鍵結部位及其鍵結個數，於某種程度之範圍內規定PC能夠鍵結之SOD之胺基酸殘基、及其鍵結比率，可謂最大限度地明確記載PC-SOD之結構。

## 【0088】

根據上述觀點，認為最佳方法係對PC-SOD之結構分析PC實際鍵結之SOD之胺基酸殘基、及其等之鍵結比率。

因此，為了鑑定PC-SOD之PC化部位，進行PC-SOD之酶消化及LC/MS分析。將所獲得之PC-SOD之PC化部位及PC化比率示於圖15。再者，用單字母表示之胺基酸後之數字表示自SOD分子中之N末端起之殘基數。

將上述進行了2次之分析之結果之平均值示於下表。

## 【0089】

[表1]

SOD修飾部位	修飾率(平均)
K3、N末端或T2	5%
K9	23%
K23	63%
K36	43%
K70或K75	53%
K91	0%
K122或K128	27%
K136	33%

## 【0090】

結果顯示，存在PC具有選擇性或指向性而優先鍵結之SOD分子內之胺基酸殘基，及存在PC未鍵結之SOD分子內之胺基酸殘基。

## 【序列表】

<110> 日商日本股份有限公司LTT生物醫藥 (LTT BIO-PHARMA CO., LTD.)  
學校法人武藏野大學 (MUSASHINO UNIVERSITY)

<120> 用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物

<130> LTT0013

<150> JP 2021-083610

<151> 2021-05-18

<160> 1

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ala Thr Lys Ala Val Cys Val Leu Lys Gly Asp Gly Pro Val Gln Gly  
1                   5                   10                   15  
Ile Ile Asn Phe Glu Gln Lys Glu Ser Asn Gly Pro Val Lys Val Trp  
                  20                   25                   30  
Gly Ser Ile Lys Gly Leu Thr Glu Gly Leu His Gly Phe His Val His  
          35                   40                   45  
Glu Phe Gly Asp Asn Thr Ala Gly Cys Thr Ser Ala Gly Pro His Phe  
          50                   55                   60  
Asn Pro Leu Ser Arg Lys His Gly Gly Pro Lys Asp Glu Glu Arg His  
65                   70                   75                   80  
Val Gly Asp Leu Gly Asn Val Thr Ala Asp Lys Asp Gly Val Ala Asp  
                  85                   90                   95  
Val Ser Ile Glu Asp Ser Val Ile Ser Leu Ser Gly Asp His Cys Ile  
          100                   105                   110  
Ile Gly Arg Thr Leu Val Val His Glu Lys Ala Asp Asp Leu Gly Lys  
          115                   120                   125  
Gly Gly Asn Glu Glu Ser Thr Lys Thr Gly Asn Ala Gly Ser Arg Leu  
          130                   135                   140  
Ala Cys Gly Val Ile Gly Ile Ala Gln  
145                   150

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種卵磷脂化超氧化物歧化酶之用途，其用以製造用於治療或預防伴隨抗癌劑之投予之傷害的醫藥組合物，

上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係選自周邊神經病變、神經病變、神經性病變疼痛、觸感痛、痛覺過敏或痛覺麻木、溫冷感障礙、骨髓抑制及其等之1種以上之組合中之傷害。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中上述周邊神經病變係因神經纖維密度之減少、神經突之減少或消退、或者脊髓背根神經節(DRG)神經元之損傷而產生。

### 【請求項3】

如請求項1之用途，其中上述周邊神經病變係化學療法誘發性周邊神經病變(CIPN)。

### 【請求項4】

如請求項1之用途，其中上述伴隨抗癌劑之投予之傷害係骨髓抑制。

### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中上述抗癌劑係選自由鉑製劑、代謝拮抗劑、紫杉烷系製劑、長春花屬生物鹼系製劑、及蛋白酶體抑制劑所組成之群中之至少1種。

### 【請求項6】

如請求項5之用途，其中上述抗癌劑係鉑製劑或紫杉烷系製劑。

### 【請求項7】

如請求項5之用途，其中上述抗癌劑係奧沙利鉑、卡鉑或順鉑。

**【請求項8】**

如請求項5之用途，其中上述抗癌劑係藉由FOLFOX療法、或XELOX療法(CapeOX療法)來投予。

**【請求項9】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中上述抗癌劑係對患有選自由以下癌症所組成之群中之1種以上之癌症的癌症患者投予：卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸膜間皮瘤、惡性骨腫瘤、腎癌、陰莖癌、骨與軟組織腫瘤、肝癌、甲狀腺癌、腹膜後腫瘤、骨轉移、睪丸癌、膽囊癌、膽道癌、膽管癌、腎上腺癌、神經胚細胞瘤、肝母細胞瘤、肝原發惡性腫瘤、神經管胚細胞瘤、胃癌、胰腺癌、尿路上皮癌、生殖腺外腫瘤、朗格漢斯細胞組織細胞增生症、被套細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、小腸癌、結腸癌、直腸癌、及大腸癌。

**【請求項10】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中上述抗癌劑係對有選自由以下癌症所組成之群中之1種以上之癌症之既往史且該癌經切除的患者投予：卵巢癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮體癌、頭頸部癌、食道癌、白血病、惡性淋巴瘤、兒童腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性星細胞瘤、神經膠質瘤、絨毛膜疾病、生殖細胞腫瘤、肺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎盂腫瘤、尿道腫瘤、前列腺癌、子宮頸癌、神經母細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、惡性胸



化物歧化酶，

該卵磷脂化超氧化物歧化酶係以卵磷脂化超氧化物歧化酶(A)作為主成分，該卵磷脂化超氧化物歧化酶(A)包含該超氧化物歧化酶分子次單元之各者上m個胺基[m為1~4之整數，卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元中之m之平均值為1.5~2.4]獨立地經上述卵磷脂殘基取代之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元，

構成該卵磷脂化超氧化物歧化酶(A)之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元包含：

- m = 1之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a1)25~40莫耳%、
- m = 2之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a2)35~50莫耳%、
- m = 3之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a3)10~20莫耳%、及
- m = 4之卵磷脂化超氧化物歧化酶次單元(a4)5~15莫耳%。

**【請求項14】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中上述卵磷脂化超氧化物歧化酶中，PC係按以下鍵結比率鍵結於SOD：

- (1)鍵結部位K3、N末端及T2處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，為1~10%；
- (2)鍵結部位K9處之PC之鍵結比率為10~30%；
- (3)鍵結部位K23處之PC之鍵結比率為50~75%；
- (4)鍵結部位K36處之PC之鍵結比率為30~55%；
- (5)鍵結部位K70或K75處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合計計，為10~80%；
- (6)鍵結部位K122或K128處之PC之鍵結比率以前述胺基酸殘基之合

計計，為10~45%；

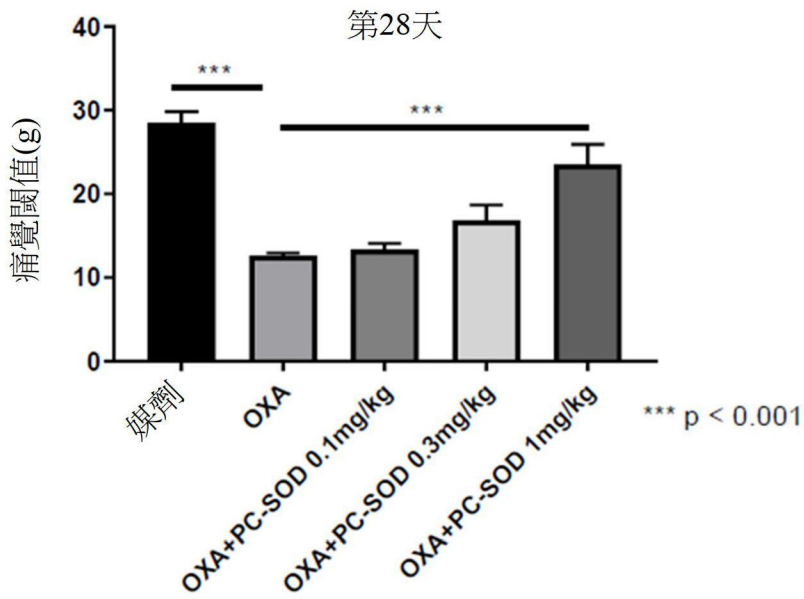
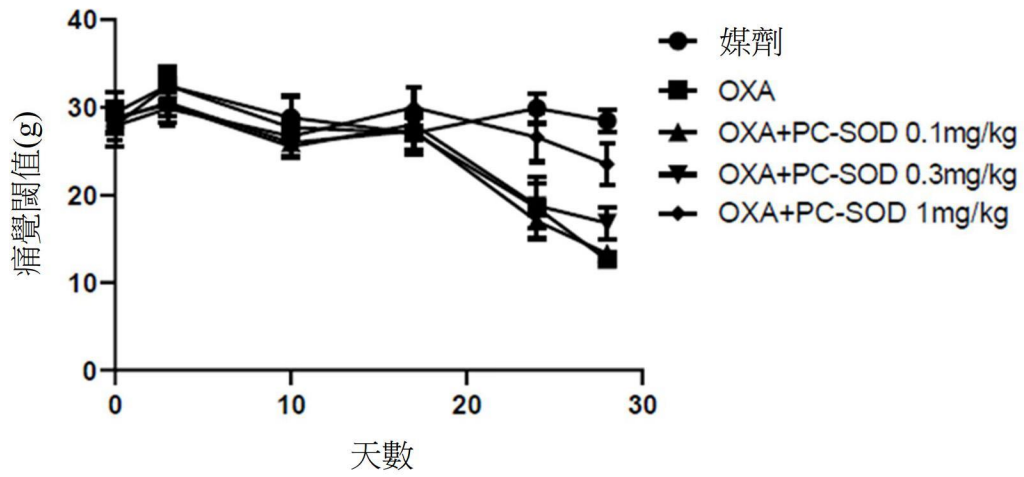
(7)鍵結部位K136處之PC之鍵結比率為10~60%；且

以上述(1)~(7)之合計計，PC-SOD中，以平均鍵結數計鍵結有1~8個PC。

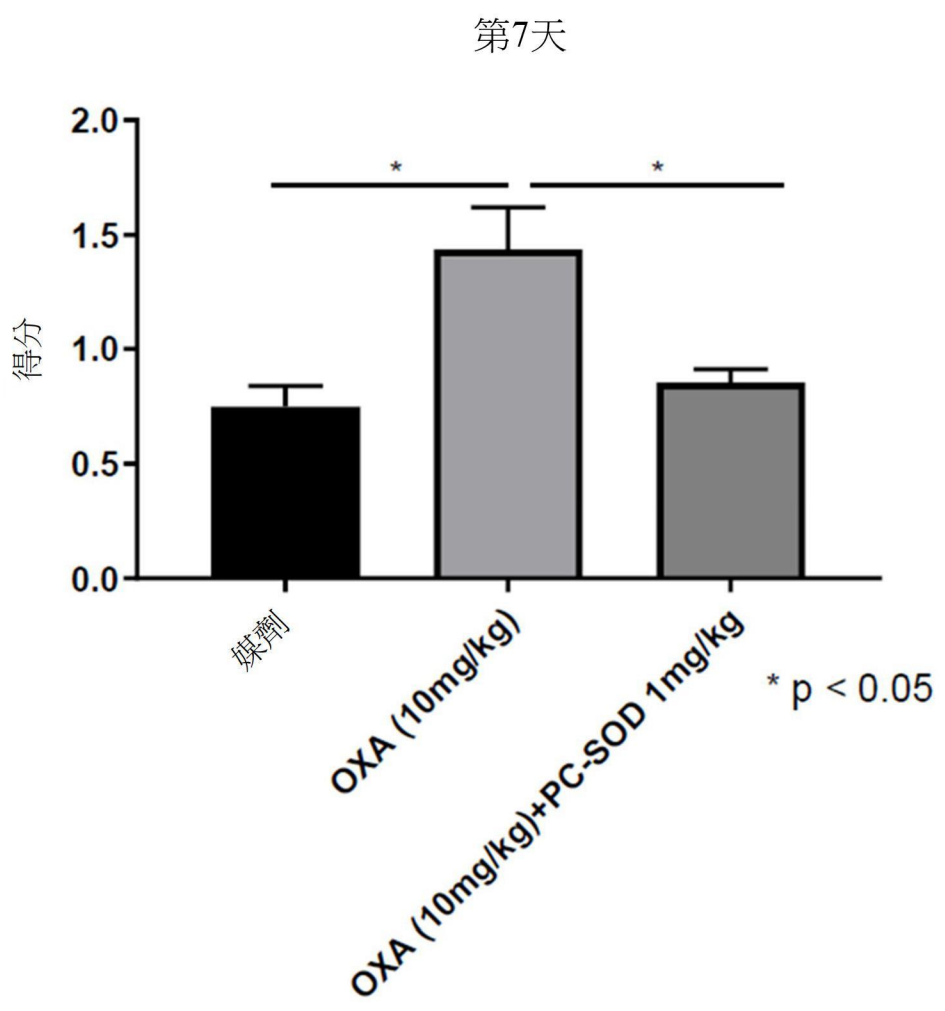
**【請求項15】**

如請求項1至4中任一項之用途，其中上述卵磷脂化超氧化物歧化酶之超氧化物歧化酶具有序列編號1所記載之胺基酸序列。

【發明圖式】

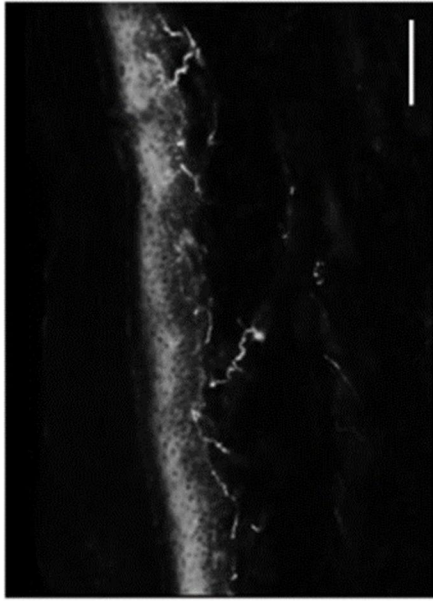


【圖1】

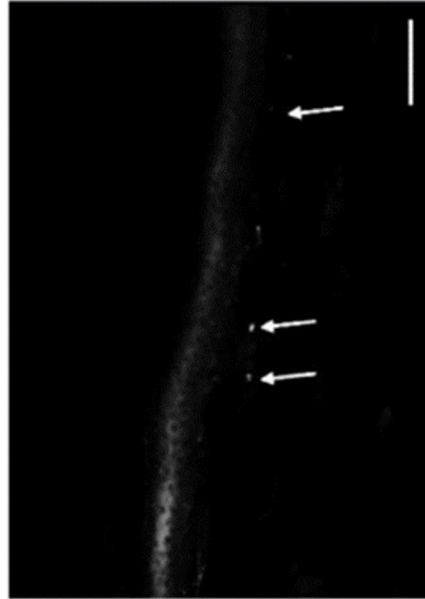


【圖2】

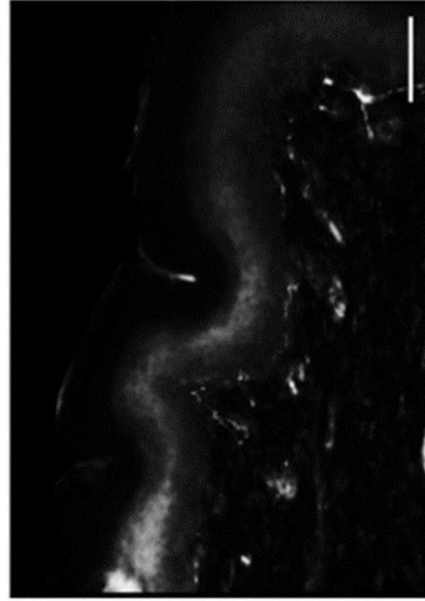
媒劑



OXA

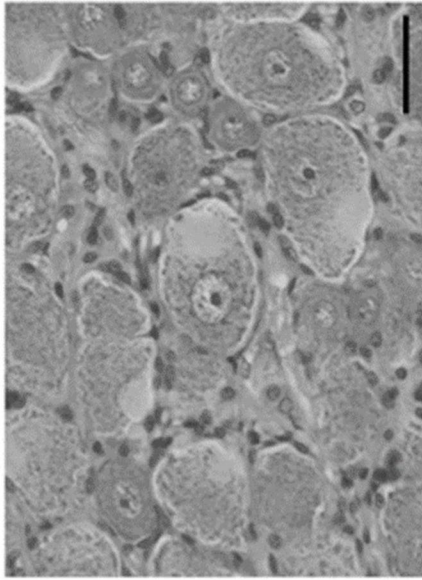


OXA+PC-SOD 1mg/kg

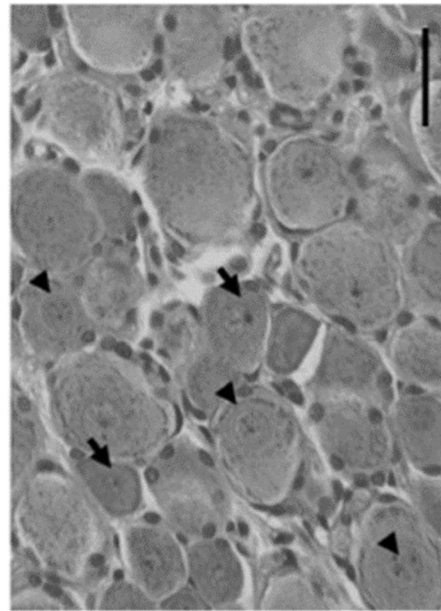


【圖3】

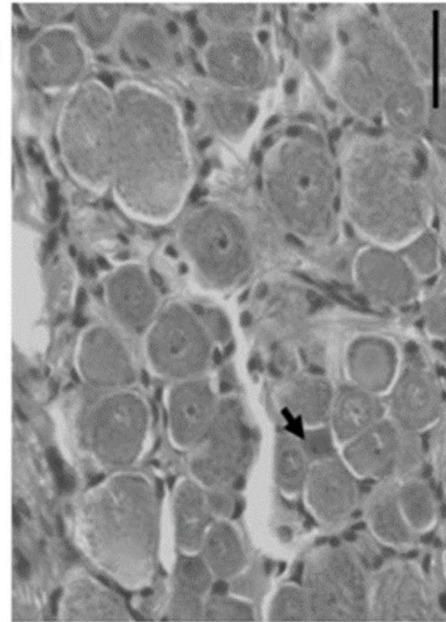
媒劑



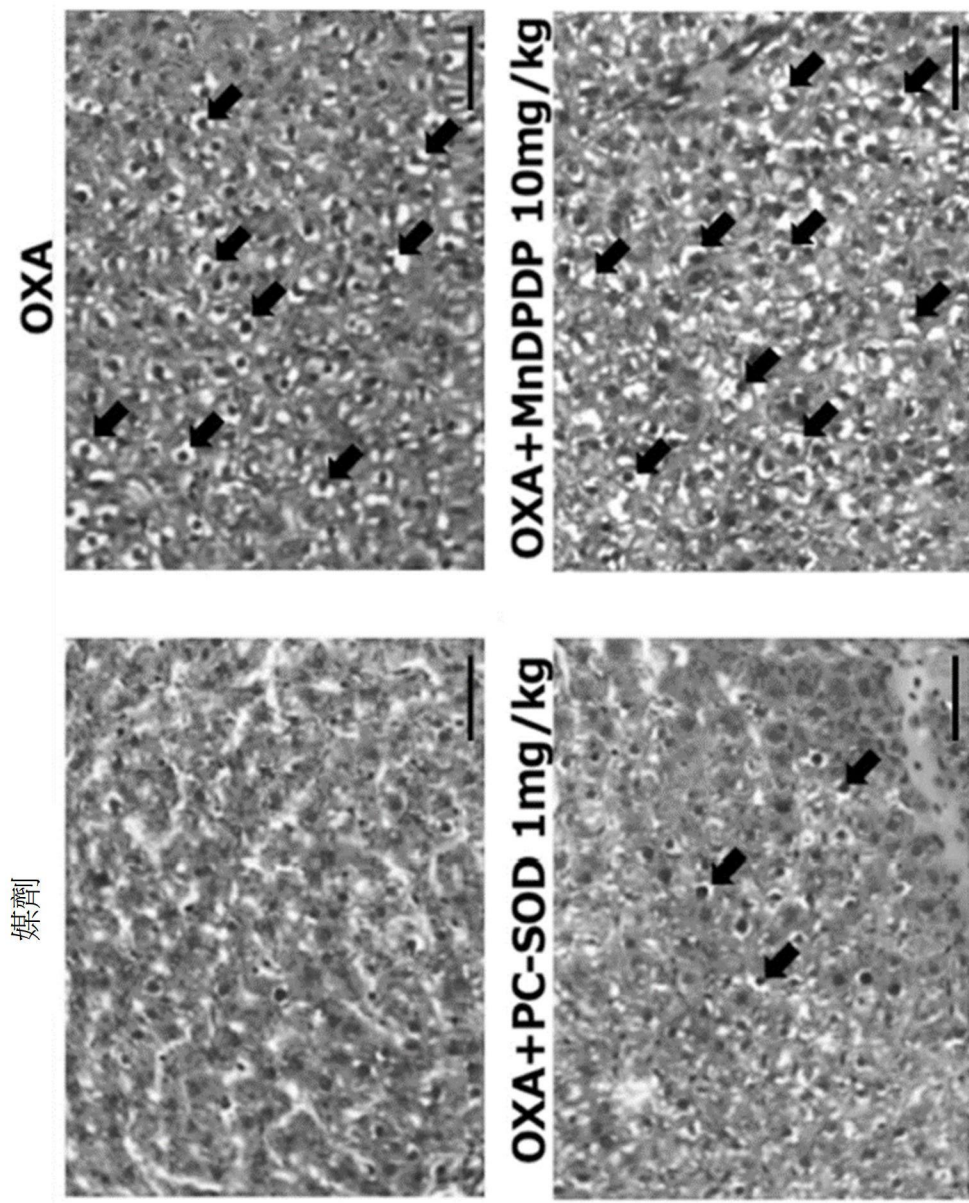
OXA



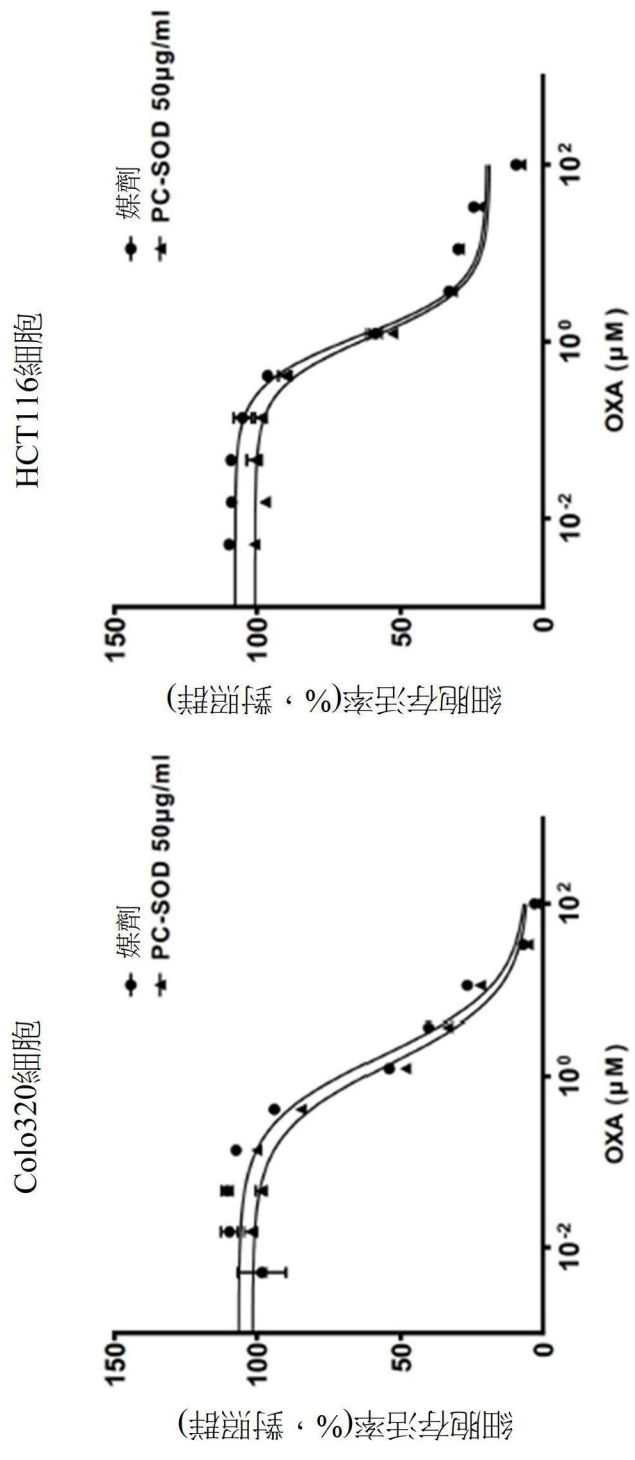
OXA+PC-SOD 1mg/kg



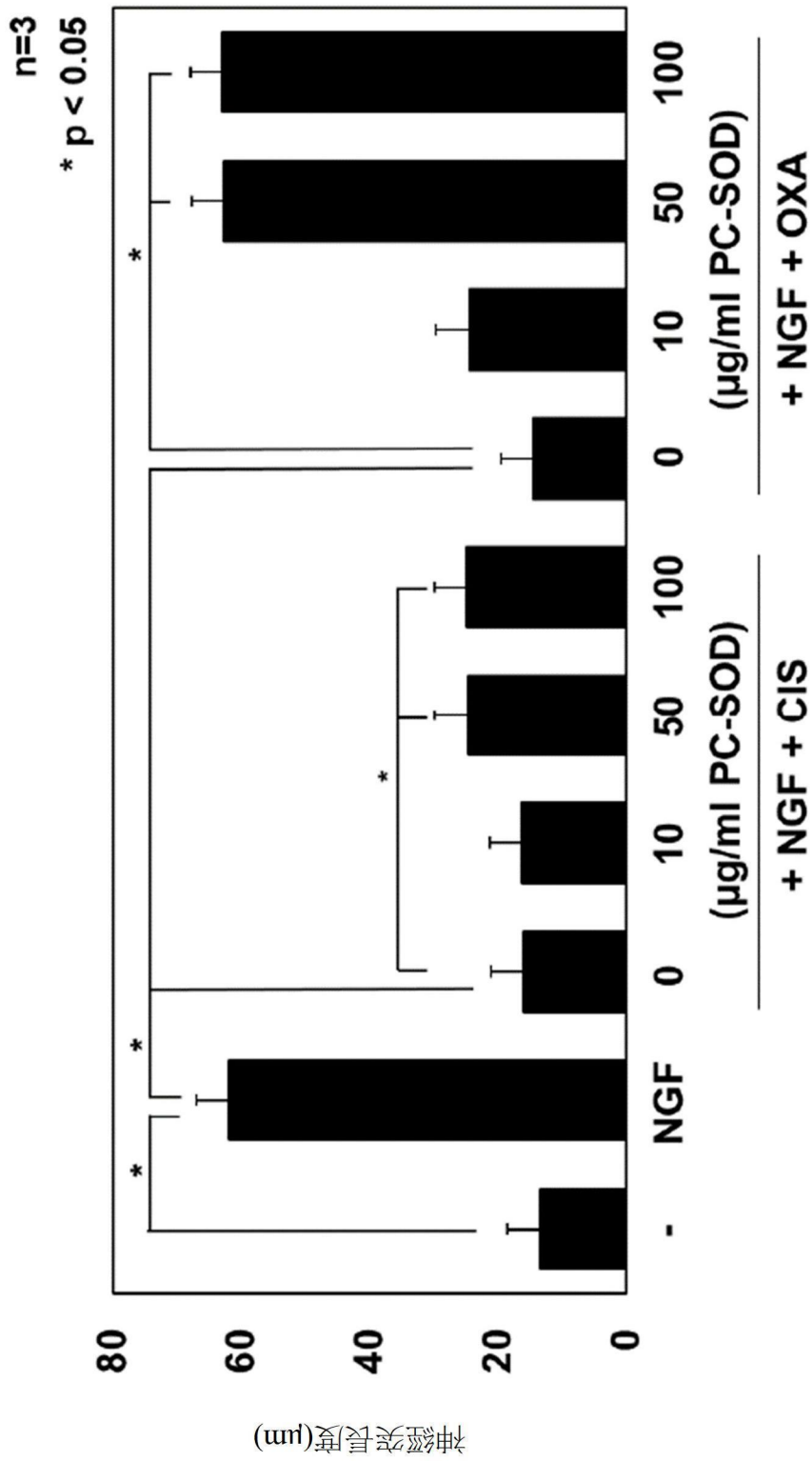
【圖4】



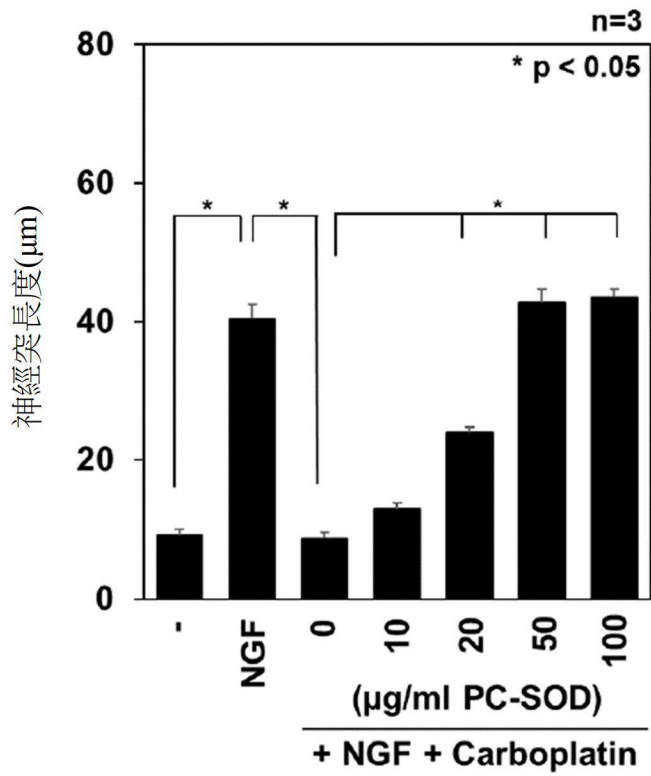
【圖5】



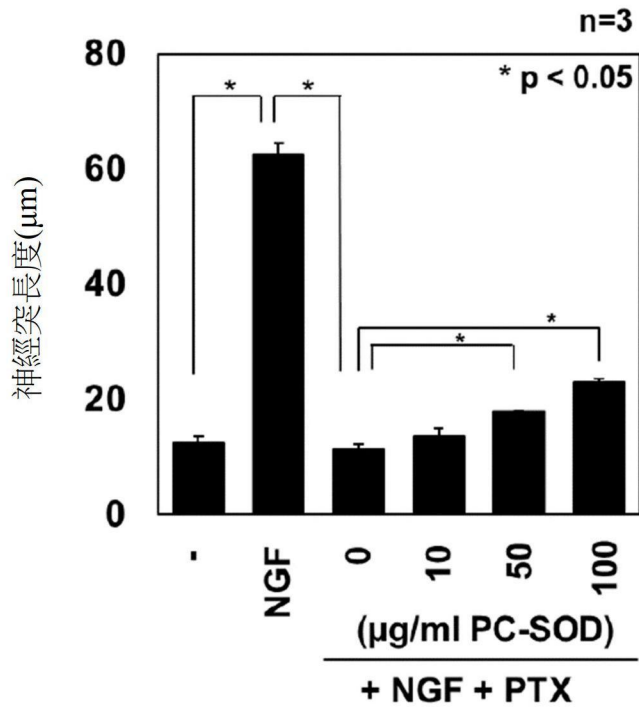
【圖6】



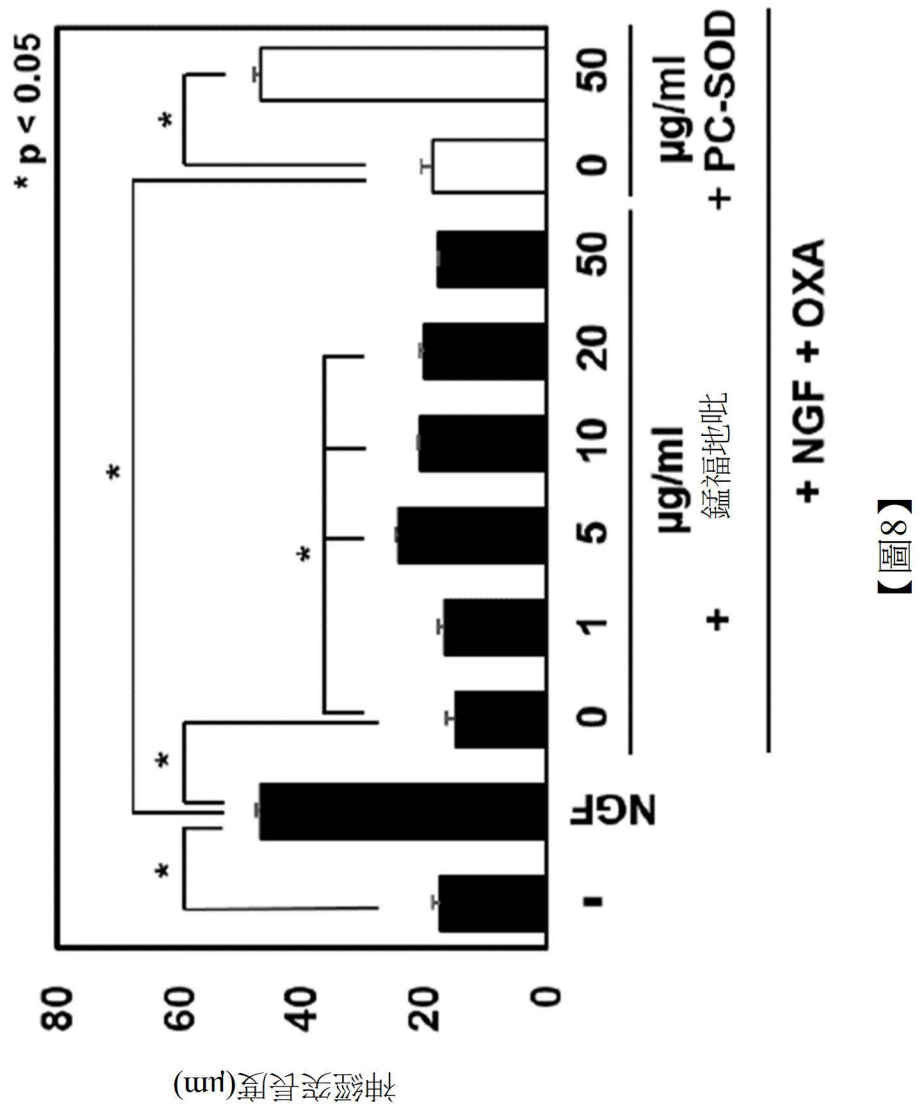
【圖7-1】



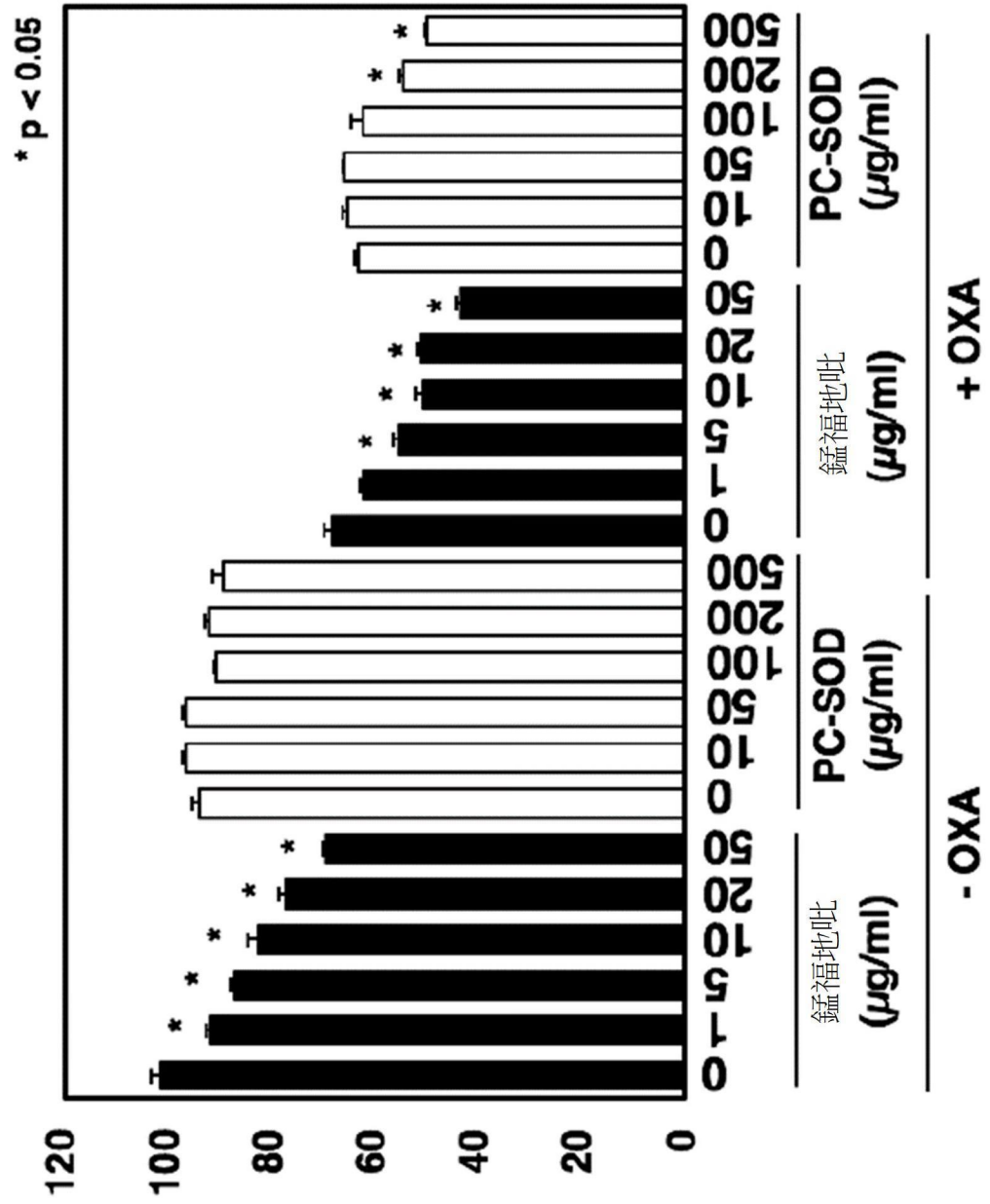
【圖7-2】



【圖7-3】



【圖8】



【圖9】

細胞存活率(%，對照群)

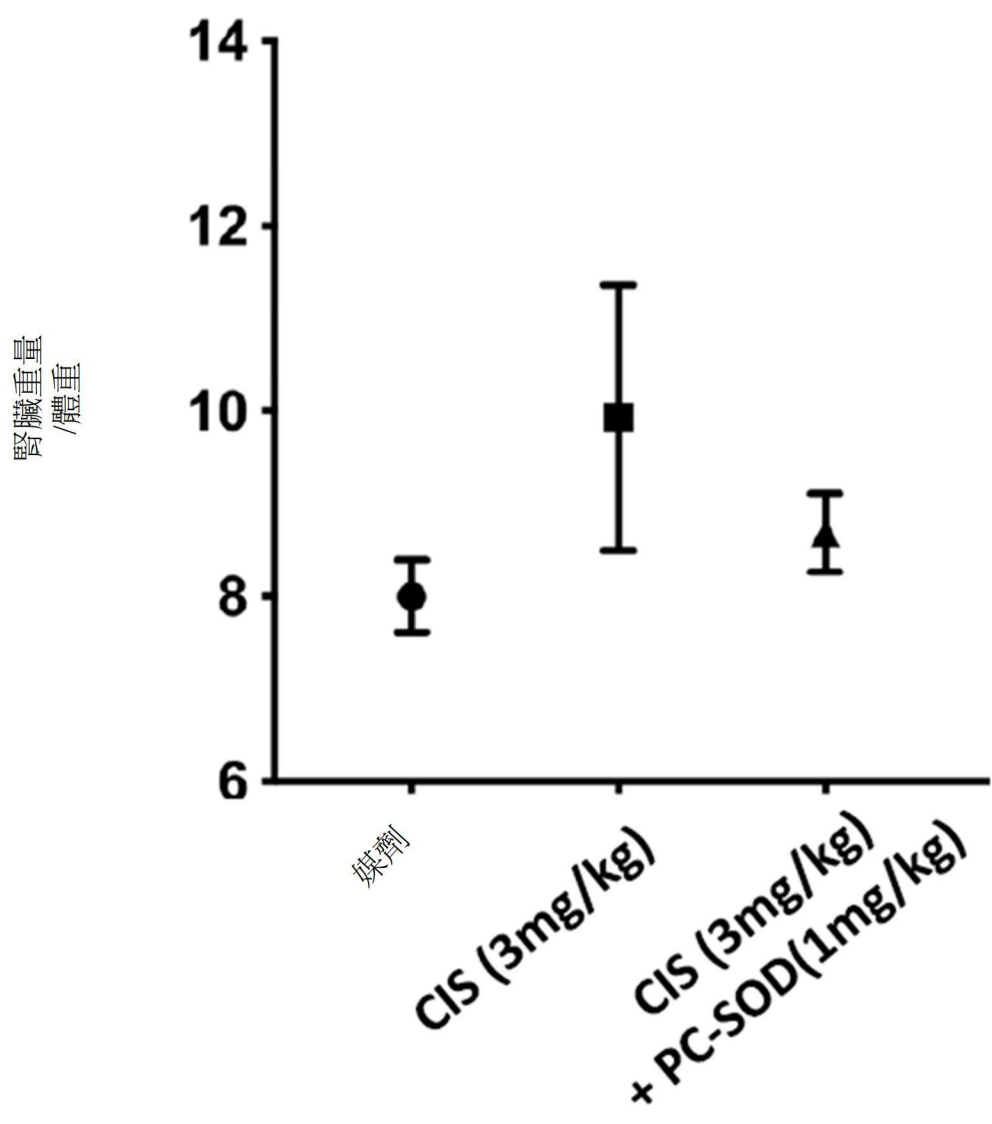
CIS (3mg/kg)  
+ PC-SOD(1mg/kg)

CIS (3mg/kg)

媒劑

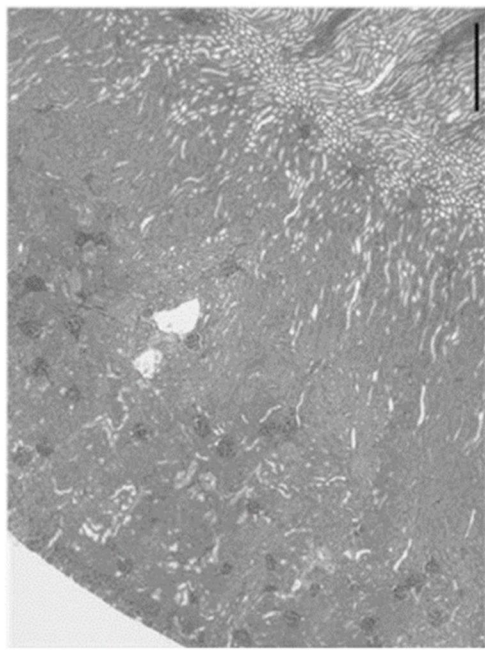


【圖10-1】

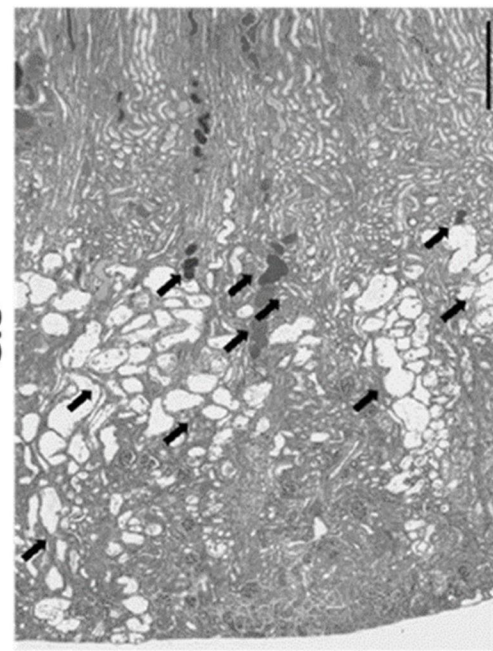


【圖10-2】

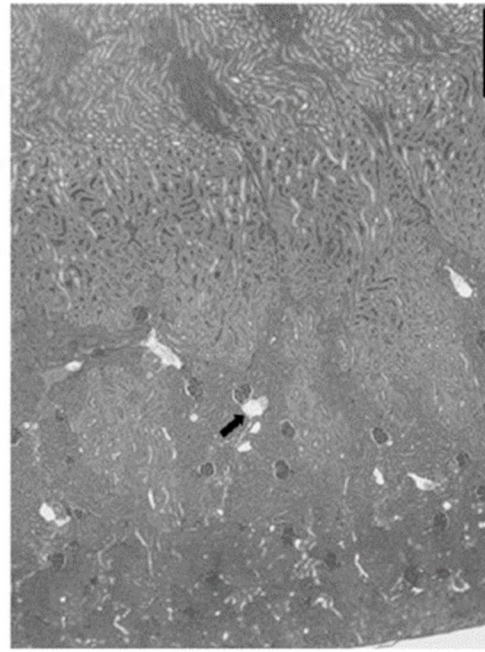
媒劑



CIS

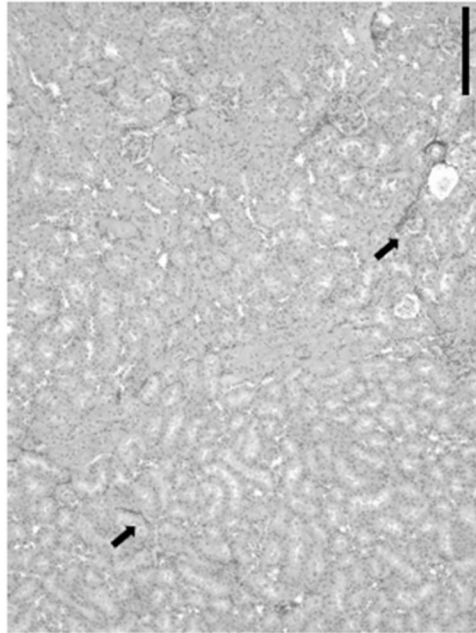


CIS + PC-SOD(1mg/kg)

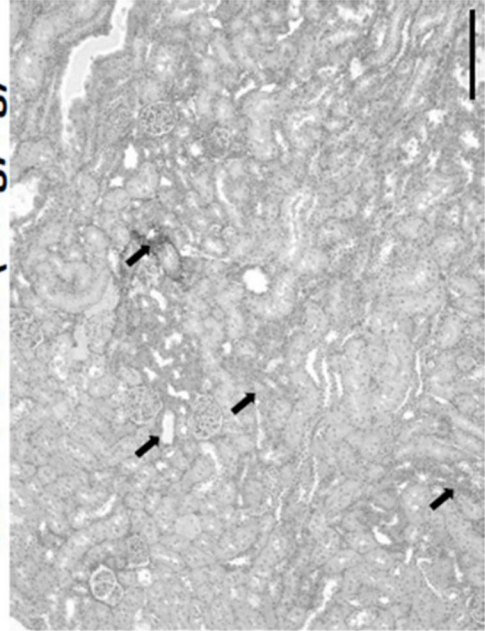


【圖11-1】

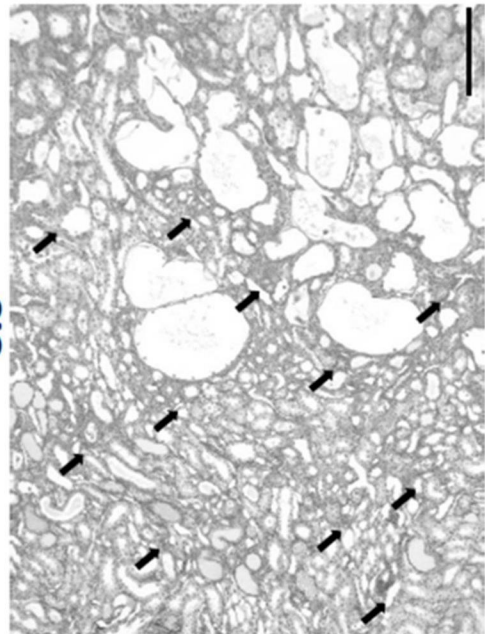
媒劑



CIS + PC-SOD(1mg/kg)

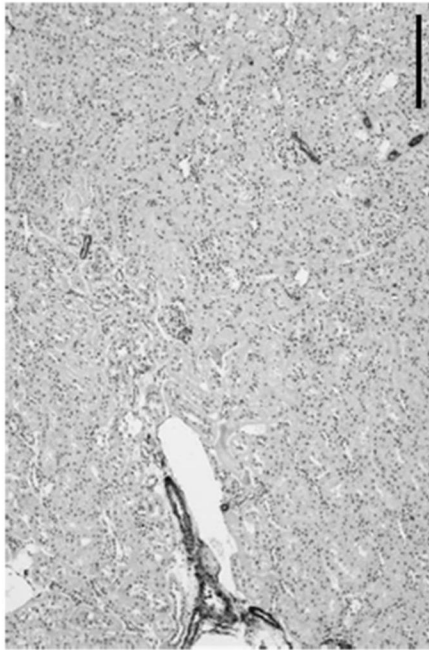


CIS

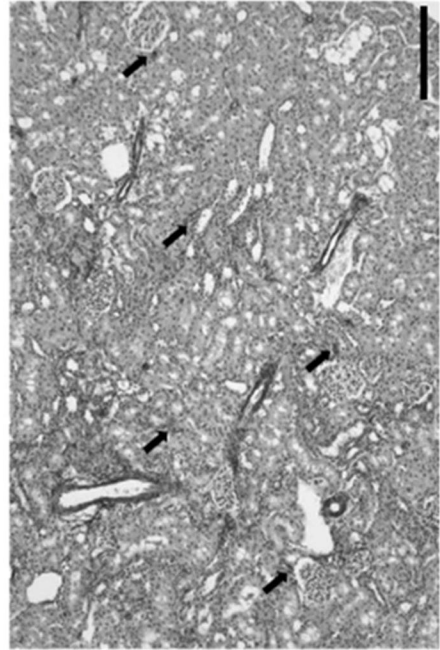


【圖11-2】

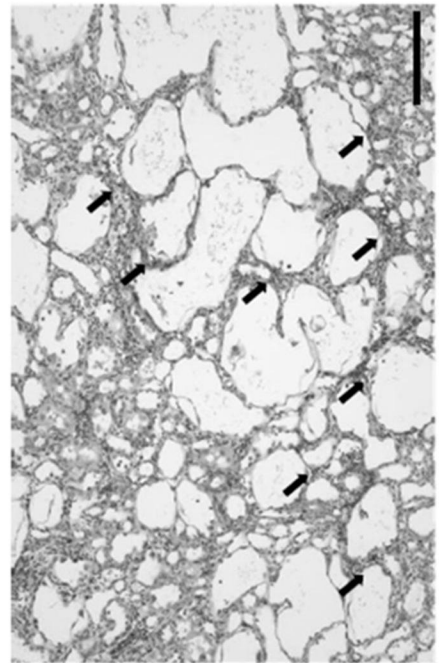
媒劑



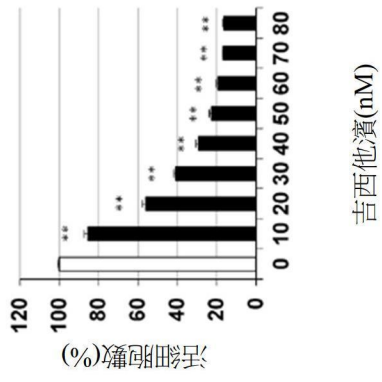
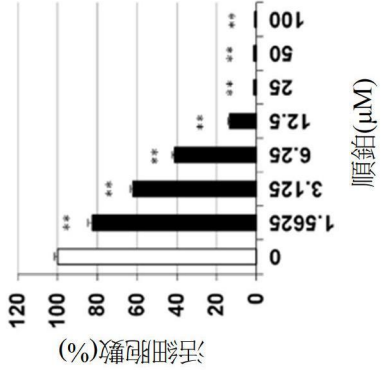
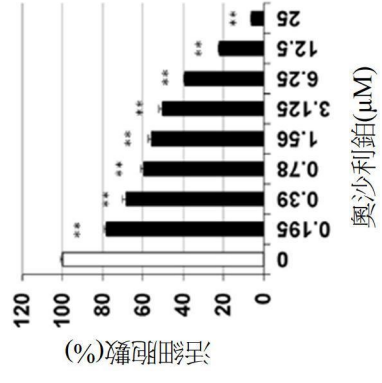
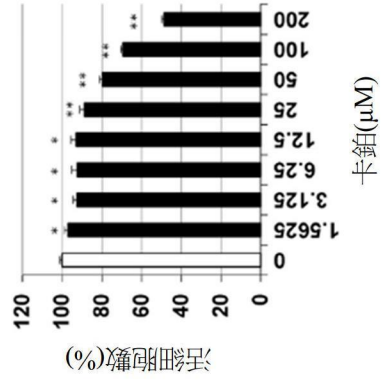
CIS + PC-SOD(1mg/kg)



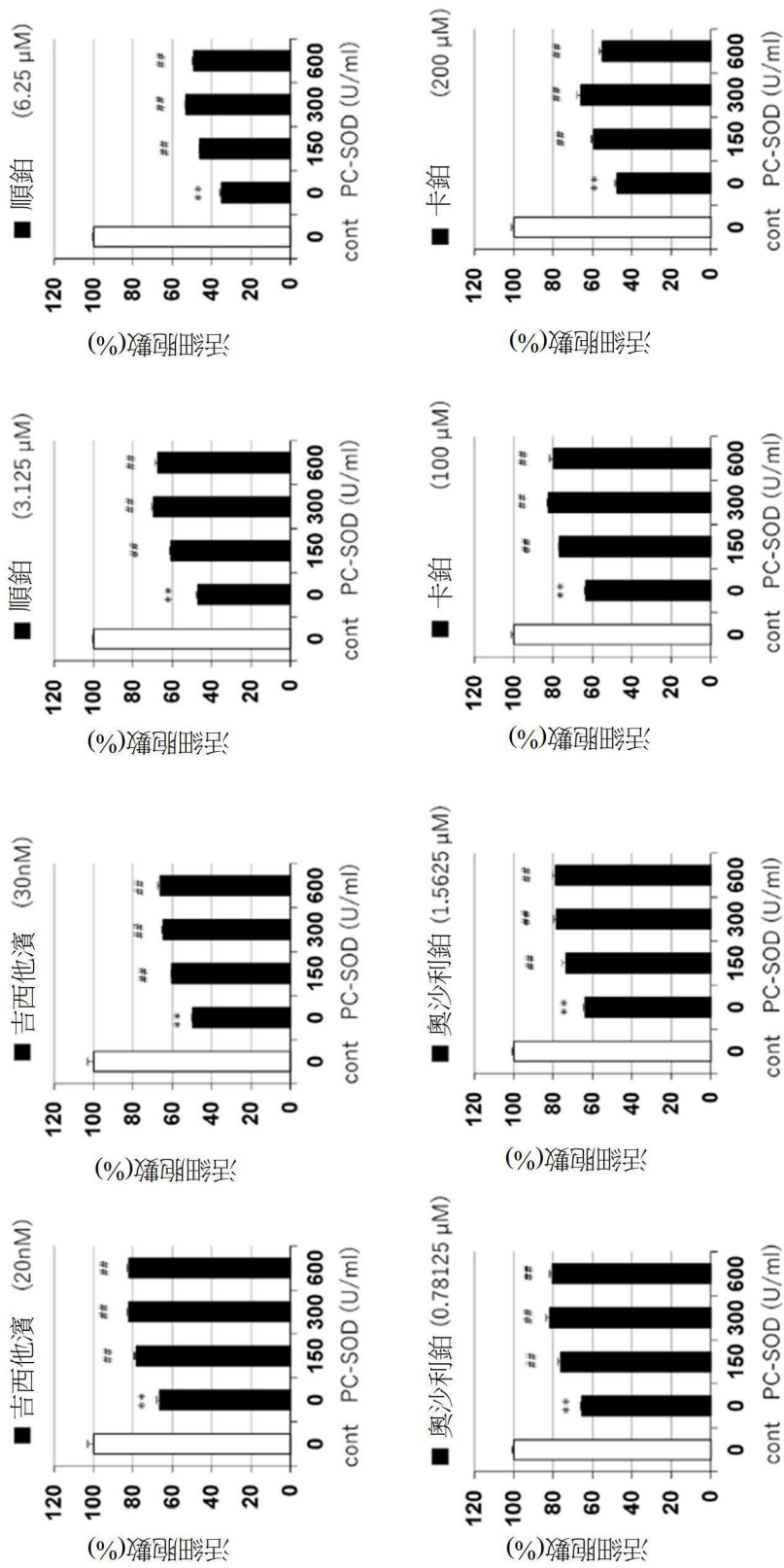
CIS



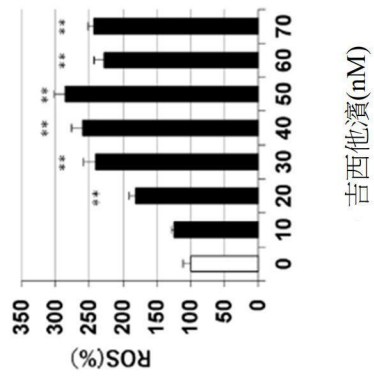
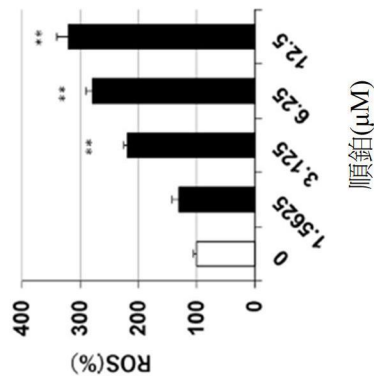
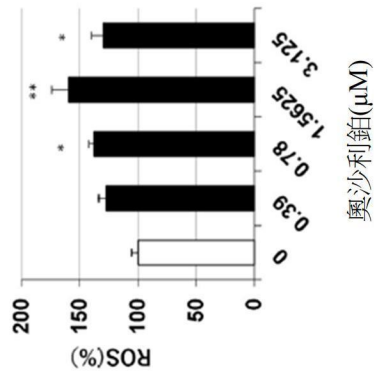
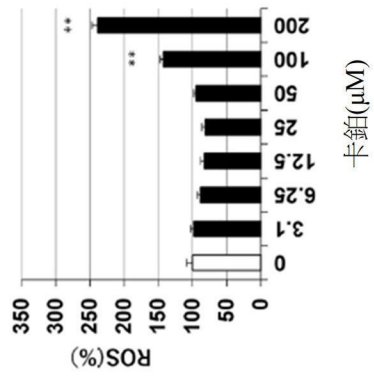
【圖11-3】



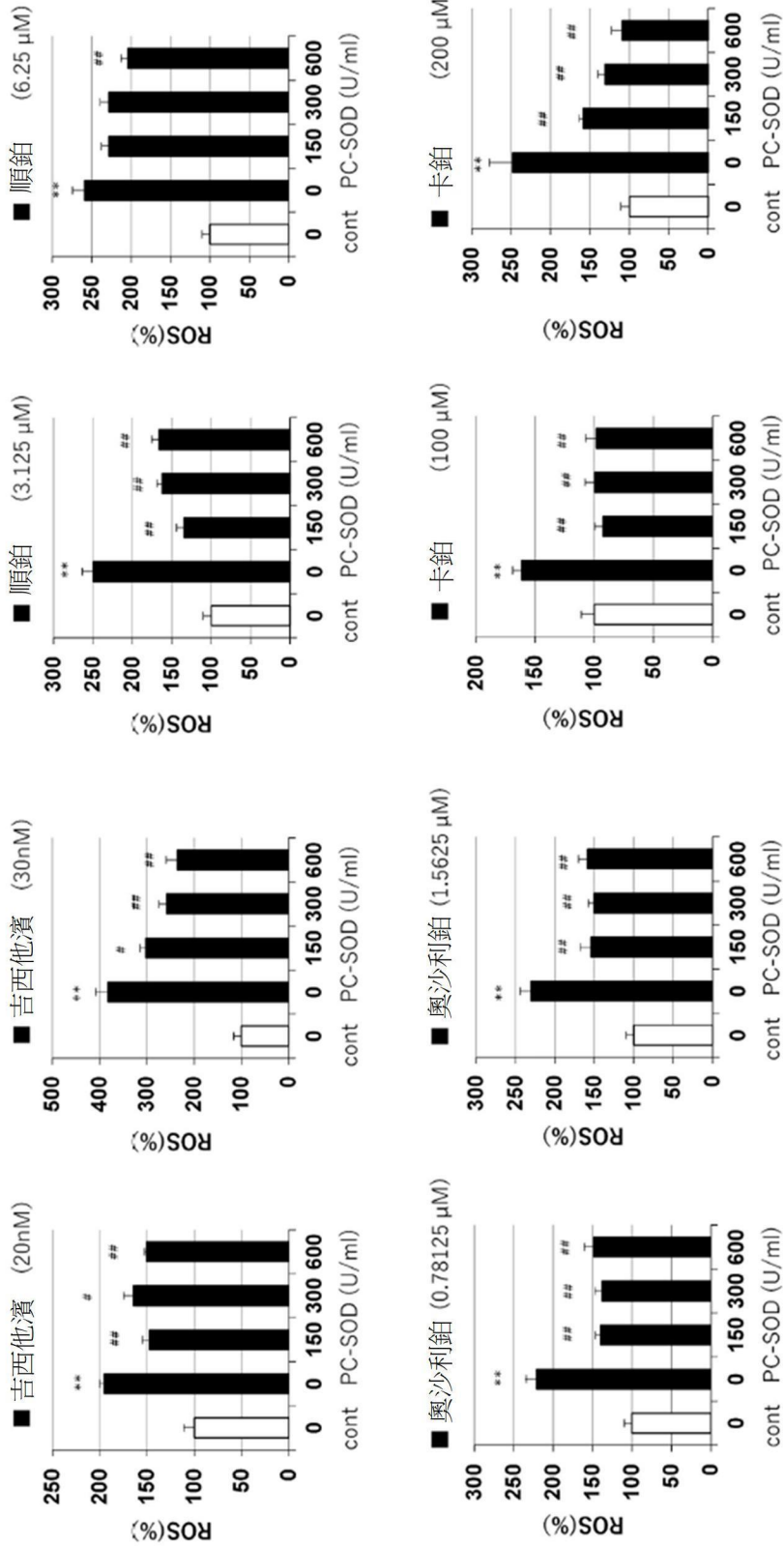
【圖12-1】



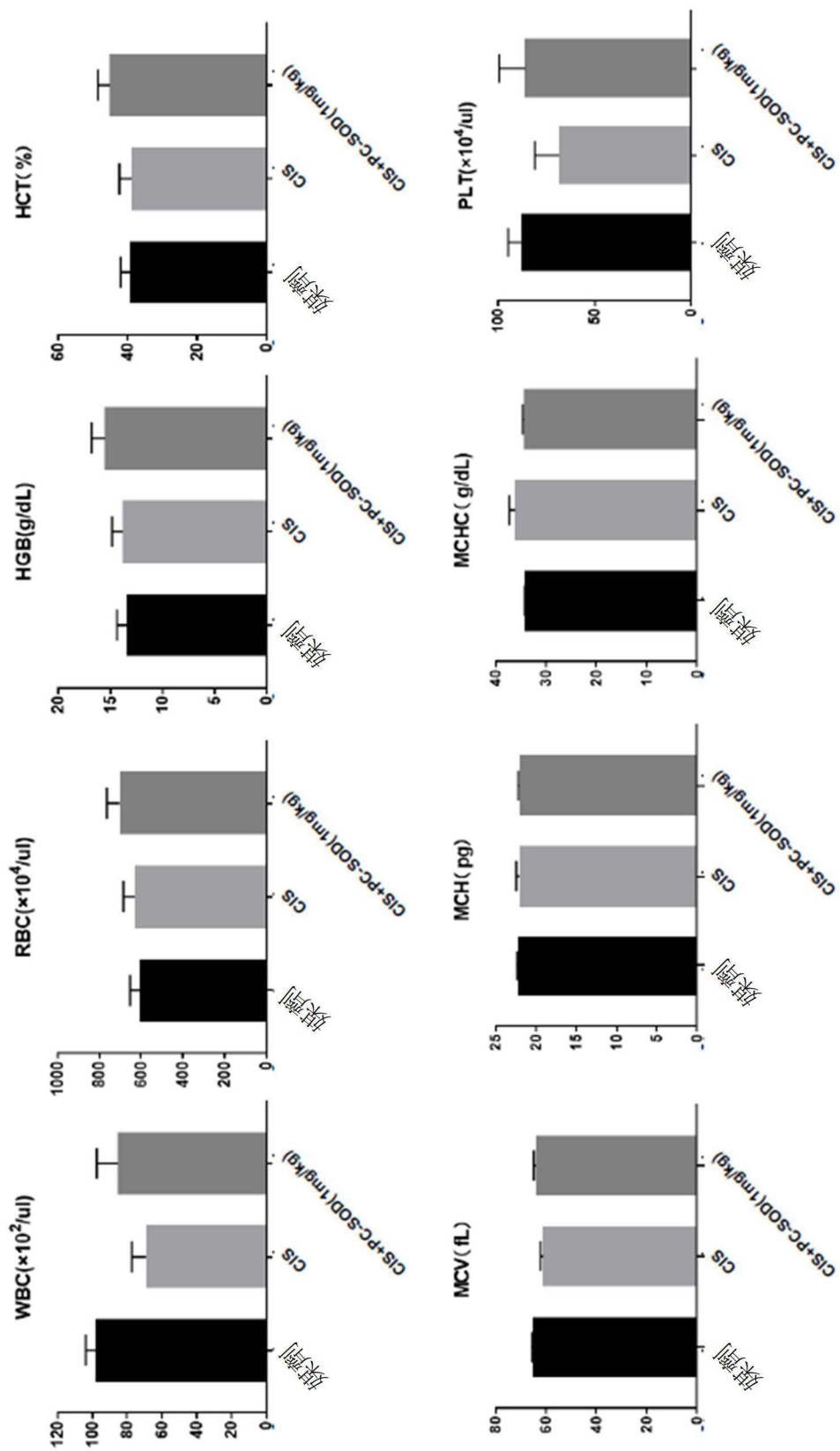
【圖 12-2】



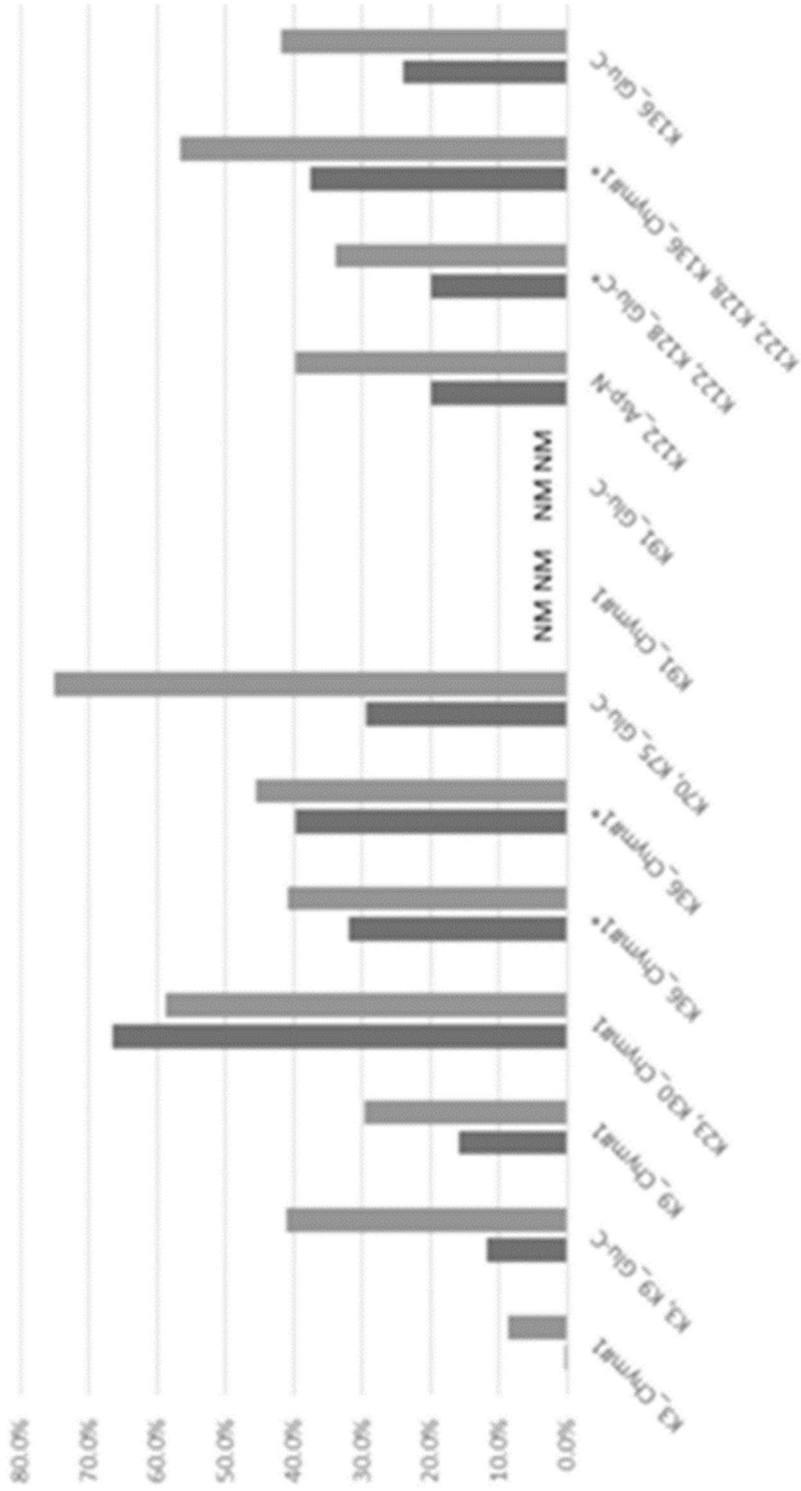
【圖13-1】



【圖13-2】



【圖14】



■ 修飾率\_1 ■ 修飾率\_2

【圖15】