

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5386359号

(P5386359)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014. 1. 15)

(24) 登録日 平成25年10月11日(2013. 10. 11)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 38/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 25/02 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006. 01)**

請求項の数 14 (全 11 頁)

|               |                               |           |                                   |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2009-533902 (P2009-533902)  | (73) 特許権者 | 509120469                         |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年10月26日(2007. 10. 26)     |           | イブセン ファルマ ソシエテ パール                |
| (65) 公表番号     | 特表2010-507635 (P2010-507635A) |           | アクション サンプリフィエ                     |
| (43) 公表日      | 平成22年3月11日(2010. 3. 11)       |           | I P S E N P H A R M A S. A. S.    |
| (86) 国際出願番号   | PCT/FR2007/001773             |           | フランス, エフ-92100 ブローニュ              |
| (87) 国際公開番号   | W02008/059126                 |           | ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース               |
| (87) 国際公開日    | 平成20年5月22日(2008. 5. 22)       |           | 6 5                               |
| 審査請求日         | 平成22年10月18日(2010. 10. 18)     |           | 6 5 Quai Georges Gor              |
| (31) 優先権主張番号  | 0609435                       |           | se, F-92100 Boulogne              |
| (32) 優先日      | 平成18年10月27日(2006. 10. 27)     |           | B i l l a n c o u r t F R A N C E |
| (33) 優先権主張国   | フランス (FR)                     | (74) 代理人  | 110000523                         |
| 前置審査          |                               |           | アクシス国際特許業務法人                      |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも一種の抗新生物剤により誘発される痛みの治療における少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の治療的利用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛みの治療又は予防用医薬を得るための利用であって、該医薬は皮内経路、又は皮下経路により投与され、

前記化学療法後の痛みが、抗新生物剤又はその塩により誘発される、当該利用。

【請求項 2】

化学療法後の痛みが、タキサン(taxane)若しくは白金塩化合物又はそれらの混合物から選択される抗新生物剤又はその塩により引き起こされる、請求項 1 に記載の利用。

【請求項 3】

化学療法後の痛みが、ドセタキセル、パクリタキセル(タキソール(商品名))又はこれらの混合物から選択される抗新生物剤又はその塩により引き起こされる、請求項 1 に記載の利用。

【請求項 4】

化学療法後の痛みが、シスプラチン、オキサリプラチン若しくはカルボプラチン又はこれらの混合物から選択される抗新生物剤又はその塩により引き起こされる、請求項 2 に記載の利用。

【請求項 5】

化学療法後の痛みが、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、テニポシド、A r a - A (アデノシド-アラビノシド)、A r a - C (シタラビン)、フルオロウラシル、プロカルバジン、ビノレルビン、ゲムシタビンから選択され、又は、パクリタキセル/カル

10

20

ボプラチン、パクリタキセル／アントラサイクリン、パクリタキセル／カルボプラチン／ゲムシタビン、パクリタキセル／エストラムスチン、ドセタキセル／シスプラチン、ドセタキセル／ドキソルビシン、ドセタキセル／ビノレルビン、ドセタキセル／トラスツズマブ、若しくはドセタキセル／カペシタビン、又はシスプラチン／シクロホスファミド、シスプラチン／イリノテカン、カルボプラチン／トポテカン、カルボプラチン／エストラムスチン、エトポシド／エストラムスチン、若しくはビンブラスチン／エストラムスチンからなる製品又はそれら製品の混合物から選択される抗新生物剤又はその塩により引き起こされる、請求項 1～4 の一つに記載の利用。

【請求項 6】

ボツリヌス毒素が、A、A 1、A 2、B、C、C 1、D、E、F 又は G 型のボツリヌス毒素から選択される、請求項 1～5 の一つに記載の利用。

10

【請求項 7】

ボツリヌス毒素が、A 1 型ボツリヌス毒素である、請求項 6 に記載の利用。

【請求項 8】

ボツリヌス神経毒素が、少なくとも一種の多糖類又は複数の多糖類の混合物と組み合わせられる、請求項 1～7 の一つに記載の利用。

【請求項 9】

多糖類が、2-ヒドロキシーエチル澱粉である、請求項 8 に記載の利用。

【請求項 10】

ボツリヌス神経毒素が、少なくとも一つの欠失、修飾又は置換されたアミノ酸を有する改変されたボツリヌス神経毒素である、請求項 1～9 の一つに記載の利用。

20

【請求項 11】

ボツリヌス神経毒素が、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤又は非イオン性界面活性剤から選択される少なくとも一種の界面活性剤又は複数の界面活性剤の混合物と組み合わせられる、請求項 1～10 の一つに記載の利用。

【請求項 12】

ボツリヌス神経毒素が、ポリソルベートグループの非イオン性界面活性剤から選択される少なくとも一種の界面活性剤と組み合わせられる、請求項 11 に記載の利用。

【請求項 13】

ボツリヌス神経毒素が、0.01～1500 U の投与量で投与される、請求項 1～12 の一つに記載の利用。

30

【請求項 14】

化学療法後の痛みが、大腸、直腸、乳房、肺、膵臓、精巣、腎臓、子宮、卵巣、前立腺、皮膚、骨、脊髄の癌を患っている患者並びに肉腫、癌腫、線維腺腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫又はメラノーマを患っている患者に影響を及ぼす、請求項 1～13 の一つに記載の利用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題は、少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛み又は抗新生物治療に伴う痛みの治療又は予防用医薬を得るための利用である。

40

【背景技術】

【0002】

癌と戦うための化学療法剤により引き起こされる痛みとしての化学療法後の神経障害は、今日、依然として、軽減し又は治癒するのが困難な病状として残っている。この種の痛みは、癌性腫瘍自身により引き起こされる痛みと区別される。実際、化学療法後の神経障害は、治療目的のために患者に投与された抗新生物剤によって引き起こされる。

【0003】

化学療法後の神経障害性の痛みは、特殊な症候学的特性を有する。一般に、これらの痛みは、なかなく、連続的な、灼熱型の、広がった痛みによって特徴付けられ、物理的又

50

は炎症性のパターンを伴わない。この連続的痛みのバックグラウンドに対して、他の症状(刺痛、一層特に、四肢末端の刺痛、又は放電痛等の電撃痛の自発的な発作)が起こりうる。これらの症状の局所解剖学は、末梢又は中枢系に適合する分布に対応している。換言すれば、これらの化学療法後の神経障害性の痛みの局所解剖学的構成は、癌性腫瘍の局所解剖学的構成とは独立している。

#### 【0004】

この痛みに対する公知の治療のうちでは、抗痙攣薬、抗鬱薬又はアヘン剤化合物例えばモルヒネ(これは、19世紀の初めにドイツの薬剤師 Friedrich Serturmer によってアヘンから完全に単離された)の投与を挙げることができる。

#### 【0005】

その上、世界保健機関が、鎮痛薬としての3つのレベルの処方(患者の70%で有効であるとわかる規定)を勧めている：

レベル I：軽度から中程度の痛みに対する非アヘン性鎮痛薬

レベル II：中程度から強度の痛みに対する非アヘン剤と組み合わせた弱いアヘン剤

レベル III：非常に強い痛みに対する強力なアヘン性鎮痛薬。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

しかしながら、抗新生物剤治療により引き起こされる痛みを減じることを可能にする現在利用可能なこれらの化合物の利用は、耐性即ち習慣性となる可能性のある化合物の高投与量の使用、又は頻繁な再投与を必要とするので、満足すべきものではない。その上、これらの抗痛み用治療剤は、癌により既に引き起こされたものと異なる副作用を引き起こしうる。

#### 【0007】

それ故、これらの化学療法後の神経障害性の痛みを治療するための他の手段を見出すことが必要となってきた。

従って、本発明が解決する課題は、抗新生物剤による治療により引き起こされる痛みに対する新規な治療剤を見出すことである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

予想外にも、本願発明者は、ボツリヌス神経毒素の投与が、化学療法により引き起こされる痛みの治療において鎮痛効果があることを示した。

上記目的を達成するために、本発明は、少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛みの治療又は予防用医薬を得るための利用を提案する。

#### 【発明の効果】

#### 【0009】

本発明は、特徴的な利点、特に、抗新生物剤での治療後の痛みを回避又は予防する利点及び治療剤の投与量を痛みを増すことなく増大させることを可能にするという利点を提供する。

本発明の最終的な利点は、全ての産業で、特に製薬、獣医学及び化粧品産業で実行可能であることにある。

本発明の他の利点及び特徴は、下記の説明及び実施例を読むことにより明らかとなるが、これらは純粋に例示のために与えるものであり、本発明を制限するものではない。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0010】

【図1】A1型ボツリヌス毒素の、パクリタキセルにより誘発した末梢神経障害のモデルにおける、右脚(同側)足底(subplantar)への注射後の右脚に対する効果を示した図である。

【図2】A1型ボツリヌス毒素の、パクリタキセルにより誘発した末梢神経障害のモデルにおける、右脚(同側)足底への注射後の左脚(対側性)に対する効果を示した図である。

10

20

30

40

50

【図 3】注射プロトコールを示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の意味において、「痛み」とは、「存在する若しくは潜在的な組織ダメージと関連する又は患者によりかかる言葉で記載される、任意の不快感感情的及び感覚的体験」を意味する。

【0012】

ボツリヌス神経毒素という表現は、遊離のタンパク質(即ち、それと複合体化する如何なるタンパク質も含まない)、又はタンパク質複合体であるボツリヌス毒素を意味し、該タンパク質複合体は、例えば、ボツリヌス毒素と結合したヘマグルチニン(HAタンパク質)又はタンパク質断片を包含することができる。

10

【0013】

ボツリヌス毒素という表現は、ボツリヌス毒素の生物学的活性を有する分子を意味し、それは、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、融合タンパク質、切り詰められたタンパク質、キメラタンパク質、変異タンパク質、又は組換えタンパク質であってもよい。

【0014】

ボツリヌス毒素の生物学的活性という表現は、本発明の意味の範囲では、筋肉の麻痺又はエキソサイトーシス、特に、アセチルコリンのエキソサイトーシス又は他の神経伝達物質のエキソサイトーシス、の阻害を意味する。

20

【0015】

タンパク質、ポリペプチド又はペプチドとは、本発明の意味の範囲では、アミノ酸(天然又は非天然のアミノ酸、左旋性又は非左旋性のアミノ酸、右旋性又は非右旋性のアミノ酸)のポリマーを意味する。

【0016】

キメラタンパク質とは、本発明の意味の範囲では、種々の型の分子の結合後(例えば、脂質、糖脂質、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖タンパク質、炭水化物、多糖類、核酸、ポリエチレングリコールなどの結合後)に得られるタンパク質を意味する。

【0017】

ボツリヌス毒素、特に、A1型ボツリヌス毒素(Ipsen社から市販されているDysport(商標)又はAllergan社から市販されているBotox(商標))は、1980年代から、ヒトにおいて、多くの様々な病気／異常の治療のために用いられてきた。ボツリヌス毒素で治療することのできるこれらの病気／異常としては、筋肉疾患(例えば、眼瞼痙攣、成人又は児童の痙性麻痺又は斜頸)、片頭痛、筋肉起源の痛み、糖尿病、多汗症(即ち、過剰の発汗)、過流涎を又はしわも、他のものから挙げるることができる。

30

【0018】

純粋な又は事実上純粋な毒素としてのボツリヌス神経毒素は、ボツリヌス毒素を含むタンパク質複合体から、例えば、Current topics in Microbiology and Immunology (1995), 195, p. 151-154に記載された方法によって得ることができる。純粋な又は事実上純粋な毒素としてのものを、例えば、クロストリジウム・ボツリナム(Clostridium Botulinum)株を含み、例えば、肉又はタンパク質リッチな食物にて富化された発酵培地又は培養培地の精製によって得ることができる。

40

【0019】

本発明の主題は、第一に、少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛みの治療又は予防用医薬を得るための利用である。

【0020】

一層特に、本発明の主題は、少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛みの治療又は予防用医薬を得るための利用であり、ボツリヌス神経毒素が、全身的效果を得ることを可能にする局所的経路により投与されることは理解されることである。

【0021】

50

好ましくは、本発明の目的は、癌を治療することでも、腫瘍を治療することでも、又は腫瘍により引き起こされる痛み(特に、骨の腫瘍に関する痛み)を治療することでもない。

【0022】

好ましくは、本発明による、少なくとも一種のボツリヌス神経毒素の、医薬を得るための利用は、抗新生物剤又はその塩又は誘導体により誘発される化学療法後の痛みを治療し又は予防することを可能にする。

【0023】

好ましくは、抗新生物剤又はその塩又は誘導体は、次の化合物又はそれらの混合物から選択される：タキサン、白金塩、又は他の抗新生物剤。

【0024】

好ましくは、抗新生物剤又はその塩又はその誘導体は、タキサン例えばドセタキセル、パクリタキセル(タキソール)又はそれらの混合物から選択される。

【0025】

好ましくは、抗新生物剤又はその塩又はその誘導体は、白金塩例えばシスプラチン、オキサリプラチン若しくはカーボプラチン又はそれらの混合物から選択される。

【0026】

好ましくは、抗新生物剤又はその塩又はその誘導体は、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、テニポシド、Ara-A(アデノシド-アラビノシド)、Ara-C(シタラビン)、フルオロウラシル、プロカルバジン、ビノレルビン、ゲムシタビンから選択され、又はパクリタキセル/カルボプラチン、パクリタキセル/アントラサイクリン、パクリタキセル/カルボプラチン/ゲムシタビン、パクリタキセル/エストラムスチン、ドセタキセル/シスプラチン、ドセタキセル/ドキシソルビシン、ドセタキセル/ビノレルビン、ドセタキセル/トラスツズマブ、ドセタキセル/カペシタビン又はシスプラチン/シクロホスファミド、シスプラチン/イリノテカン、カルボプラチン/トポテカン、カルボプラチン/エストラムスチン、エトポシド/エストラムスチン、ビンブラスチン/エストラムスチンなどの生成物又はそれらの混合物からも選択される。

【0027】

塩とは、製薬上許容しうる塩を、特に、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、ニリン酸及び硝酸などの無機酸又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パモ酸及びステアリン酸などの有機酸の付加塩を意味する。塩基例えば水酸化ナトリウム又はカリウムから形成される塩も又、用いることができるならば、本発明の範囲内に含まれる。製薬上許容しうる他の塩の例については、例えば、「Salt selection for basic drugs」, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照することができる。

【0028】

有利には、このボツリヌス神経毒素は、全身的效果を得ることを可能にする。

「全身的效果」とは、本発明の意味の範囲内で、局所的投与により全身に及ぶ効果を得られることを意味する。

本発明の好適利用により、ボツリヌス神経毒素は、筋肉内経路、皮内経路、又は皮下経路により投与される。

【0029】

好ましくは、本発明で用いられるボツリヌス毒素は、A型、A1型、A2型、B型、C型、C1型、D型、E型、F型又はG型のボツリヌス毒素から選択される。

【0030】

A1型ボツリヌス神経毒素は、実際は、一般にサブタイプに関係なくA型ボツリヌス毒素と呼ばれる標準的ボツリヌス毒素に相当する。A1型ボツリヌス神経毒素は、DYSPORT(商標)又はBOTOX(商標)の名称で市販されている。

本発明では、A1型ボツリヌス神経毒素は、A1型ボツリヌス毒素とヘマグルチニンとの複合体、又は複合タンパク質を全く有しないA1型ボツリヌス毒素でもよい。

【0031】

A 2 型ボツリヌス毒素は、先ず、1990 年頃、ボツリヌス中毒の子供から単離された (Sakaguchi 等、Int. J. Food Microbiol. (1990), 11, 231-242)。この毒素は、免疫学的に及び生化学的に A 1 型ボツリヌス毒素とは異なっている。

A 2 型ボツリヌス毒素は、次の株から単離することができる：Kyoto-F、Chiba-H、Y-8036、7103-H、7105-H、KZ1828、NCTC2012 又は NCTC9837 (Cordoba 等、System. Appl. Microbiol. (1995), 18, 12-22; Franciosa 等、第40回、Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, 2003年11月に提供されたabstract)。

#### 【0032】

好ましくは、本発明により用いられるボツリヌス毒素は、A 1 型ボツリヌス毒素である。 10

#### 【0033】

本発明の変形によれば、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、National Collection of Type Culture (Central Public Health Laboratory 英国、ロンドン)に、クロストリジウム・ボツリナム株(参照番号NCTC9837)から単離された A 2 型ボツリヌス毒素である。この NCTC9837 株は、ときには、Mauritius 1955 株と呼ばれる。

A 2 型ボツリヌス毒素は、A 1 型毒素と、とりわけアミノ酸配列、分子量、免疫学的及び遺伝学的特徴が異なっている (Kubota 等、Biochem. Biophys. Res. Commun. (1996), 224(3), 843-848)。

好ましい具体例では、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、少なくとも一つの欠失、改変又は置換されたアミノ酸を有する修飾されたボツリヌス神経毒素である。 20

#### 【0034】

好ましくは、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、少なくとも一種の多糖類と又は幾つかの多糖類の混合物と結合されている。

多糖類とは、本発明の意味の範囲内で、少なくとも2つのモノマー(これらのモノマーは糖類である)含むポリマーを意味する。この定義は、二糖類を包含する。

本発明の枠内において、これらの多糖類は、イオン性及び／又は非イオン性であってよい。

#### 【0035】

好ましくは、この組成物は、主としてグルコースユニットを有する少なくとも一種の多糖類を含む。この用語「主として」は、グルコースが、モノマーユニットの大多数を構成することを意味する。 30

本発明の利用に従う適当な多糖類の例としては、澱粉、澱粉誘導体、ヒドロキシエチル澱粉(特に、2-ヒドロキシエチル澱粉)を挙げることができる。

#### 【0036】

本発明に適当な多糖類は、官能基により置換されていてもよく、それらは、特にアルキル、アルコキシ基により置換されていてもよく、又はアルコール官能基により置換されたアルキル基によっても置換されていてもよい。

本発明の変形によれば、本発明による適当な多糖類の量は、ボツリヌス毒素1単位当たり少なくとも1  $\mu$ g の多糖類である。多糖類の選択により、ボツリヌス毒素1単位当たり少なくとも0.5  $\mu$ g の多糖類を利用することが可能である。 40

#### 【0037】

好ましくは、本発明により利用されるボツリヌス神経毒素は、少なくとも一種の界面活性剤又は幾つかの界面活性剤の混合物と組み合わせられる。

界面活性剤とは、本発明の意味の範囲内で、乳化剤又は可溶化剤を意味する。

本発明の枠内において、用いられる界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤又は非イオン性界面活性剤から選択することができる。

好ましくは、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、少なくとも一種の界面活性剤又は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤若しくは非イオン性界面活性剤から選択される幾つかの界面活性剤の混合物と組み合わせられる。 50

## 【0038】

好ましくは、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、ポリソルベートグループの非イオン性界面活性剤から選択される少なくとも一種の界面活性剤と組み合わせられる。

ポリソルベートグループのうちで、ポリソルベート20、ポリソルベート21、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート61、ポリソルベート65、ポリソルベート80、ポリソルベート81、ポリソルベート85、ポリソルベート120、ポリソルベート80アセテートを挙げることができる。

本発明の好適な変形での界面活性剤は、ポリソルベート80である。

## 【0039】

本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、好ましくは、注射により、例えば筋肉内注射、皮内注射又は皮下注射によって投与することができ、絆創膏による適用等の局所的適用によっても投与することもできる。

## 【0040】

本発明による注射の症例において、ボツリヌス神経毒素は、注射用ビヒクル又は注射用ベクターとも呼ばれる注射を容易にする薬剤と合わせることができる。

## 【0041】

上記の病気又は異常の治療のために与えられるように投与される本発明のボツリヌス神経毒素の利用のための投与量は、投与方法、治療される患者の年齢及び体重並びに後者の状態によって変化し、最終的に、主治医又は獣医によって決定される。かかる主治医又は獣医により決定された量は、ここでは、「治療上有効な量」と呼ばれる。

## 【0042】

好ましくは、本発明により用いられるボツリヌス神経毒素は、ボツリヌス毒素の種類又はその起源に関係なく0.01~1500Uの投与量で投与され、更に好ましくは0.01~1000U、より好ましくは0.1~500U、より好ましくは0.1~100U、更により好ましくは1~20Uの投与量で投与される。

## 【0043】

本発明の主題は、上記のボツリヌス神経毒素の、化学療法後の痛み(即ち、抗癌剤治療に伴う痛み)の治療又は予防用医薬を得るための利用である。

## 【0044】

表現「癌」とは、本発明の意味の範囲内で、任意の種類の癌即ち侵襲性癌、非侵襲性癌、浸潤性の癌、ホルモンに関係する癌、ホルモンに関係しない癌、局所的な癌又は転移性の癌を意味する。

## 【0045】

本発明の好適な利用により、ボツリヌス神経毒素は、例えば大腸癌、直腸癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、精巣癌、腎臓癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、骨癌、脊髄癌の患者並びに肉腫、癌腫、線維腺腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫又はメラノーマの患者における化学療法後の痛みを治療し又は予防することを可能にする。

下記の実施例は、本発明をその範囲を制限することなく例証するものである。

## 【実施例】

## 【0046】

本発明により用いられるボツリヌス神経毒素の量の測定は、致死投与量LD<sub>50</sub>を測定することにより行なった。LD<sub>50</sub>とは、本発明の意味の範囲内で、対象とする物質の致死投与量又は半数致死投与量を意味する。それは、グループ内の試験された動物の50%の死へと導く投与(又は投与量)である。毒素の単位(U)は、腹腔内経路によるマウスにおけるLD<sub>50</sub>に相当する。

## 【0047】

抗新生物剤の投与により誘発された神経障害のモデル：

Dysport(商標)(A1型ボツリヌス毒素)の活性を、抗新生物剤パクリタキセル(Taxol(商標))の投与により誘発された末梢神経障害のモデルにおいてイン・ビボで評価した。

10

20

30

40

50

体重約160gの雄のSprague Dawley (Charles River)ラットを、6日間、動物室条件下で飼育した。少なくとも10匹の4つのグループを形成した。

神経障害を、2mg/kgのパクリタキセルの、0日目、2日目、4日目及び7日目での腹腔内(i.p.)注射により誘発する。

#### 【0048】

最初の注射の前に、これらのラットに番号を付けて、体重を測定し、そして痛覚(痛みの閾値)を物理的刺激の後に評価する。その圧力を増大し、初期圧力(210g/mm<sup>2</sup>)をラットの両後脚上に誘発することを、Randall及びSelittoの方法に従って痛覚消失メーター(analgesia meter)を用いて行なう。これらの測定により、神経障害の発生前(D0)の基準値を規定できる。

10

#### 【0049】

神経障害に相当する侵害刺激閾値の減少は、パクリタキセルの注射後、14日目と24日目の間で最大になった。これらのラットの痛覚閾値は、両後脚で同様に減少している。従って、神経障害の研究は14日目～24日目にラットの両後脚において行なわれている。記載した症例において、痛覚測定は、18日目及び21日目に行なわれた。

この実験の日(15日目)に、これらのラットの体重を測定し、痛覚を測定し、そして、この日に神経障害(0日目と比較しての痛覚の低減)を発症してない動物は研究から除外される。Dysportをこれらのラットの右(同側)後脚の足底に注射して、痛覚を、投与後3日目及び6日目に両後脚(同側及び対側)において測定する。

20

#### 【0050】

Dysportの、タキソールにより誘発された神経障害に対する効果：

図1は、パクリタキセルにより誘発された末梢神経障害モデルにおける、Dysport(A1型ボツリヌス毒素)の、右脚(同側)足底への注射後の右脚に対する効果を表している。

#### 【0051】

対照は、増大する圧力をラットの脚に加えた場合に、そのラットにより許容される痛みの閾値を示しており；このグループは、パクリタキセル用ビヒクル(0.9%NaCl中の3%モンタノクス(商標))で、腹腔内経路により処理され、Dysport用ビヒクル(0.9%NaCl)で足底処理された。0日目から21日目まで、痛覚の閾値は約500g/mm<sup>2</sup>である。

30

#### 【0052】

病理学的対照は、増大する圧力をラットの脚に加えた場合に、そのラットにより許容される痛みの閾値を示しており；このグループは、腹腔内経路によりパクリタキセルにより処理され、Dysport用ビヒクル(0.9%NaCl)により足底処理された。0日目には、この閾値は、約544g/mm<sup>2</sup>であり、その後、減少して、15日目には、232g/mm<sup>2</sup>に、18日目には、216g/mm<sup>2</sup>に、そして21日目には、216g/mm<sup>2</sup>に達している。これらの結果は、パクリタキセルの腹腔内(i.p.)注射後には、これらのラットの脚の、圧力を加えた後の感度が増大したことを示している。

#### 【0053】

Dysportの、20U/kgの投与量での足底投与は、パクリタキセル用ビヒクル(0.9%NaCl中の3%モンタノクス(商標))のみで腹腔内経路により処理したグループにおいて、このラットにより許容される痛みの閾値は、有意に改変されないことを示している。これらのラットの脚に加えられた物理的刺激の後の痛みの閾値は、0～21日目まで、約590g/mm<sup>2</sup>である。

40

#### 【0054】

Dysportの、投与量20U/kgでの足底投与は、パクリタキセルで処理されたグループにおいて、このラットにより許容される痛みの閾値がその右脚において増大していることを示している。これらのラットの脚に加えられた物理的刺激の後の痛みの閾値は、15日目(Dysport前)における232g/mm<sup>2</sup>と比較して有意に増大し、18日目(即ち、Dysportでの処理の3日後)には、約500g/mm<sup>2</sup>に達し、21日

50

目(即ち、Dysportでの処理の6日後)には、 $480\text{ g/mm}^2$ に達している。

【0055】

図2は、パクリタキセルにより誘発された末梢神経障害モデルにおける、Dysport(A1型ボツリヌス毒素)の、右脚(同側)への足底経路による注射後の、左脚(対側)に対する効果を示している。

【0056】

対照は、ラットの脚に増大する圧力を加えたときに、そのラットにより許容される痛みの閾値を示しており；このグループは、パクリタキセル用ビヒクル(0.9%NaCl中の3%モンタノクス)により、腹腔内経路により処理され、Dysport用ビヒクル(0.9%NaCl)で足底処理された。0日目～21日目まで、痛覚閾値は、約 $500\text{ g/mm}^2$ である。

10

【0057】

病理学的対照は、ラットの脚に増大する圧力を加えた場合に、そのラットにより許容される痛みの閾値を示しており；このグループは、腹腔内経路によりパクリタキセルにより処理され、Dysport用ビヒクル(0.9%NaCl)により足底処理された。0日目には、この閾値は、約 $536\text{ g/mm}^2$ であり、その後、減少して、15日目には、 $228\text{ g/mm}^2$ に達し、18日目には、 $216\text{ mm}^2$ に達し、21日目には、 $204\text{ g/mm}^2$ に達している。これらの結果は、パクリタキセルのi.p.注射後に、これらのラットの脚の感度が、それらに圧力を加えた後で増大することを示している。

【0058】

20

Dysportの、投与量 $20\text{ U/kg}$ での足底投与は、パクリタキセル用ビヒクル(0.9%NaCl中の3%モンタノクス)のみで腹腔内経路により処理されたグループにおいて、このラットにより許容される痛みの閾値は、有意に改変されないことを示している。これらのラットの脚に加えられた物理的刺激後の痛みの閾値は、0～21日目において、 $610\text{ g/mm}^2$ である。

【0059】

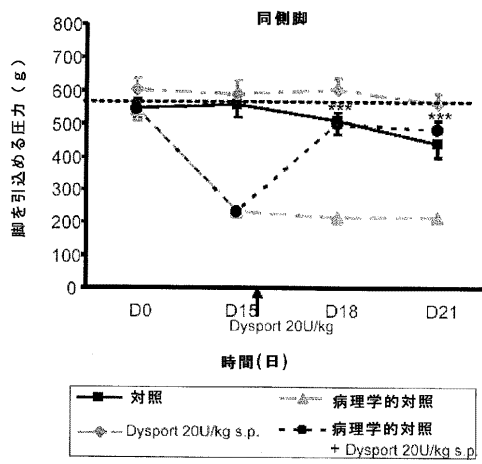
パクリタキセルで処理したグループにおける、Dysportの $20\text{ U/kg}$ の投与量での右脚への足底投与は、そのラットにより許容される左脚での痛みの閾値が増大することを示している。これらのラットの脚に加えられた物理的刺激の後の痛みの閾値は、15日目(Dysport投与前)の $244\text{ g/mm}^2$ と比較して有意に増大し、18日目(即ち、Dysportでの処理の3日後)には、 $540\text{ g/mm}^2$ に達し、21日目(即ち、Dysportでの処理の6日後)には、 $512\text{ g/mm}^2$ に達した。

30

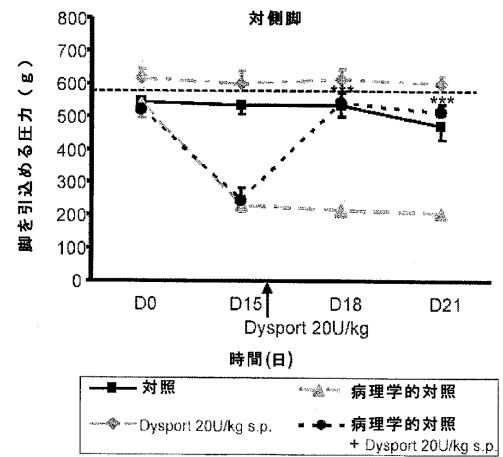
【0060】

これらの結果は、これらのラットの右脚におけるDysportの足底投与が、この4つの連続的な全身系へのパクリタキセルの注射により誘発された末梢神経障害の試験において、これらのラットの両後脚で測定される鎮痛効果を誘導することを示している。

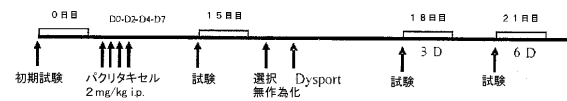
【図 1】



【図 2】



【図 3】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 クリスティーン・ファーヴル  
フランス国エフ91530サン・モーリス・モンクロヌ、リュ・ド・ブルギーニェット34
- (72)発明者 ミシェル・オギュー  
フランス国エフ91120パレゾー、リュ・ド・ラ・ビュト・ド・ランス、29
- (72)発明者 ピエール・エチエンヌ・シャブリエ・ド・ラソニエール  
フランス国エフ75016パリ、ケ・ルイ・ブレリオ、134

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 国際公開第03/063898 (WO, A1)  
特表2003-531127 (JP, A)  
米国特許出願公開第2002/0192239 (US, A1)  
下山直人 他, 癌治療と宿主, 2001年, vol.13, No.4, p.75-83

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |                                             |       |
|---------------------------------------------|-------|
| A61K                                        | 38/00 |
| A61P                                        | 25/02 |
| A61P                                        | 29/00 |
| A61P                                        | 35/00 |
| CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) |       |
| JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)        |       |