

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年12月12日(12.12.2024)

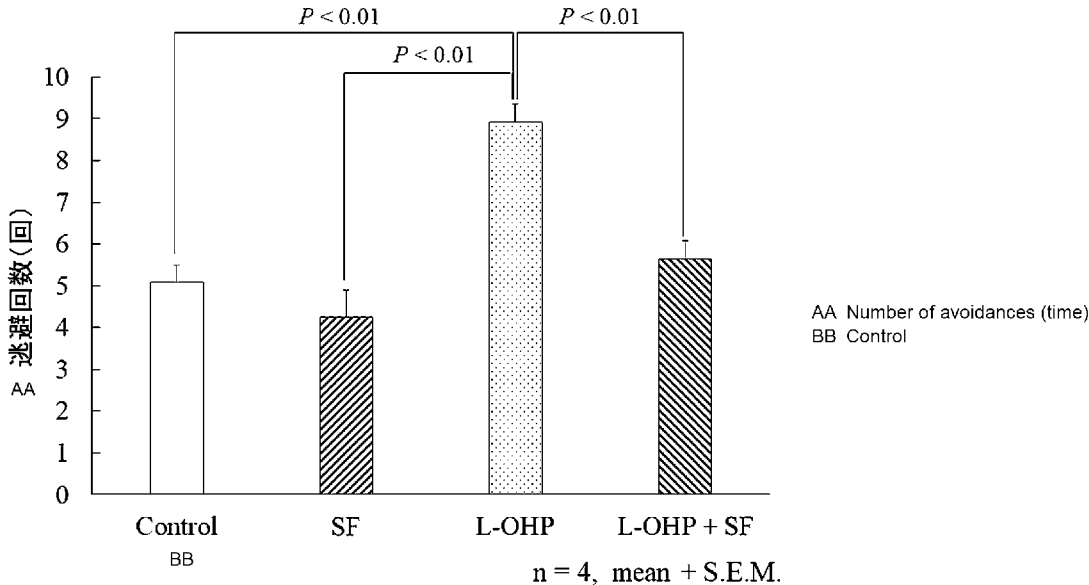


(10) 国際公開番号
WO 2024/253189 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 33/26 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/020890
- (22) 国際出願日: 2024年6月7日(07.06.2024)
- (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 2023-095382 2023年6月9日(09.06.2023) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 富山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION UNIVERSITY OF TOYAMA) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3 1 9 0 Toyama (JP).
- (72) 発明者: 瀬戸 祥弘 (SETO Yoshihiro); 〒9300194 富山県富山市杉谷 2 6 3 0 国立大学法人富山大学杉谷キャンパス内 Toyama (JP).
- 藤 秀人 (TO Hideto); 〒9300194 富山県富山市杉谷 2 6 3 0 国立大学法人富山大学杉谷キャンパス内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 大谷 嘉一, 外 (OTANI Kaichi et al.); 〒9330023 富山県高岡市末広町 1 4 - 4 5 Toyama (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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,

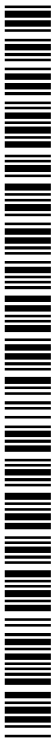
(54) Title: PROPHYLACTIC AND/OR AMELIORATING AGENT FOR PERIPHERAL NEUROPATHY CAUSED BY CANCER CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: がん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び/又は改善剤



(57) Abstract: [Problem] The purpose of the present invention is to provide a prophylactic and/or ameliorating agent that is effective against peripheral neuropathy caused by a cancer chemotherapeutic agent. [Solution] Provided is a prophylactic and/or ameliorating agent that is for peripheral neuropathy caused by a cancer chemotherapeutic agent and that contains an iron compound as an active ingredient.

(57) 要約: 【課題】がん化学療法剤に起因する末梢神経障害に対して有効な予防剤及び/又は改善剤の提供を目的とする。【解決手段】鉄化合物を有効成分とする、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び/又は改善剤。



WO 2024/253189 A1

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

がん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び／又は改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び／又は改善剤に関する。

背景技術

[0002] がん化学療法剤に起因する副作用のひとつに、末梢神経障害（化学療法誘発性末梢神経障害、CIPN）がある。

がん化学療法剤に起因する末梢神経障害は、しびれや感覚鈍麻、ジセステジア、パレステジア、感覚脱失、感覚過敏等の症状があり、冷たい刺激を痛みとして感じる場合もある。

例えば、白金製剤であるオキサリプラチンは、がん化学療法において古くから広く使用され、特に胃がん・大腸がん領域では、FOLFEX療法やSOX療法、XELOX療法といった主要なレジメンにおいてキードラッグであるが、冷感過敏を高頻度で発現するため、患者のQuality of Lifeの低下を招き、治療の継続に影響を及ぼすことが知られている。

これまでがん化学療法剤に起因する末梢神経障害に対して様々な研究がなされてきたが、有効性が立証されていない、実臨床で用いることが難しいなど、様々な問題を有している。

[0003] 一方、鉄化合物（例えば、含糖酸化鉄、クエン酸第二鉄等）は、主に鉄欠乏性貧血の治療に用いられ、慢性腎疾患の治療に有用であることが知られているが（例えば、特許文献1、2）、これまでにがん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防、あるいは改善に優れた効果を有することは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：日本国特開2012-051841号公報

特許文献2：日本国特開2023-055886号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害に対して有効な予防剤及び／又は改善剤の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明におけるがん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び／又は改善剤は、鉄化合物を有効成分とする。

[0007] 本発明において、鉄化合物とは、鉄とそれ以外の元素との化学結合を含む化合物又は鉄若しくは前記化合物と他の化合物との複合体の総称であり、有機鉄化合物、鉄錯体、無機塩及び／又は有機塩であってもよい。鉄化合物に含まれる鉄は、第一鉄と第二鉄のいずれであってもよい。

無機塩としては、塩化鉄、酸化鉄、硫酸鉄、ピロリン酸第一鉄等が挙げられる。有機塩としては、含糖酸化鉄、鉄オリゴ糖化合物（カルボキシマルトース鉄、デルイソマルトース鉄、スクロース鉄、デキストラン鉄、デキストリン鉄等）、クエン酸鉄、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、乳酸鉄、グルコン酸鉄、酢酸鉄、グルタミン酸鉄、フマル酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸鉄、トリエチレンテトラアミン鉄、ラクトフェリン鉄、トランスフェリン鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、硫化グリシン鉄等が挙げられる。

クエン酸鉄には、クエン酸第一鉄、クエン酸鉄ナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、クエン酸鉄アンモニウム等が含まれる。

酢酸鉄には、ジエチレントリアミン五酢酸鉄ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸鉄アンモニウム、エチレンジアミン四酢酸鉄ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸鉄アンモニウム等が含まれる。

グルタミン酸鉄には、ジカルボキシメチルグルタミン酸鉄アンモニウム等が含まれる。

含糖酸化鉄とは、酸化鉄と糖との結合物又は複合体を意味し、例えば、水

酸化第二鉄と糖（スクロースなど）との結合物が含まれ、具体的には、スクロース水酸化第二鉄（例えば、フェジン（登録商標）など）が含まれる。

鉄オリゴ糖化合物とは、酸化鉄とオリゴ糖（多糖）との結合物又は複合体を意味し、例えば、水酸化第二鉄と多糖（カルボキシマルトース、イソマルトシド（平均分子量1000Daのオリゴ糖）など）との複合体が含まれ、具体的には、カルボキシマルトース第二鉄（例えば、フェインジェクト（登録商標）など）、デルイソマルトース第二鉄（例えば、モノヴァー（登録商標）など）、デキストラン第二鉄、デキストリン第二鉄等が含まれる。

好ましくは、前記鉄化合物は、含糖酸化鉄又は鉄オリゴ糖化合物であり、例えば、含糖水酸化第二鉄、及び水酸化第二鉄オリゴ糖化合物である。

例えば、フェジン（登録商標）や、デルイソマルトース第二鉄を有効成分とするモノヴァー（登録商標）、カルボキシマルトース第二鉄を有効成分とするフェインジェクト（登録商標）が含有する鉄化合物も鉄化合物に含まれる。

[0008] 「がん化学療法剤」とは、がん治療に用いられる化学療法剤であれば限定されるものではなく、例えば、タキサン系薬剤、ビンカアルカロイド系薬剤、白金製剤、アントラサイクリン系薬剤、及びプロテアソーム阻害剤からなる群より選択される1種類以上であってもよく、好ましくは、白金製剤である。

[0009] 「末梢神経障害」とは、単一または複数の末梢神経（神経系のうち神経根および神経叢より遠位にある部分）の機能障害であり、例えば、しびれ、感覚鈍麻、ジセステジア、パレステジア、感覚脱失、神経障害性疼痛（例えば、機械的アロディニア、冷感アロディニア）、及び感覚過敏（好ましくは、冷感過敏）が挙げられる。末梢神経障害は複数の障害を同時期に伴うことがあるため、末梢神経障害の語は、前記例より選択される1種以上を含んでもよい。がん化学療法剤に起因する末梢神経障害は、しびれ、感覚鈍麻、ジセステジア、パレステジア、感覚脱失、神経障害性疼痛、感覚過敏等が挙げられる。末梢神経障害として好ましくは、神経障害性疼痛及び／又は感覚

過敏である。

[0010] 一態様として本発明は、含糖酸化鉄又は鉄オリゴ糖化合物を有効成分とする、白金製剤（例えば、オキサリプラチン）誘導冷感過敏又は神経障害性疼痛に有効な予防剤及び／又は改善剤である。

発明の効果

[0011] 本発明により、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害に対して有効な予防及び／又は改善が可能となる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]マウスにおける血清鉄、不飽和鉄結合能、総鉄結合能の日内変動を示す。

[図2]鉄化合物投与による血清鉄及び冷感刺激に伴う逃避回数の結果を示す。

[図3]がん化学療法剤及び含糖酸化鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数の結果を示す。

[図4]がん化学療法剤及びデルイソマルトース第二鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数の結果を示す。

[図5]がん化学療法剤及びカルボキシマルトース第二鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0013] 鉄化合物の製造方法に特に制限はなく、市販の鉄化合物の製造方法を用いることができる。鉄化合物は適宜製剤化することにより鉄製剤として使用することができる。鉄化合物の製剤化は一般的に医薬品として知られる製剤手法を用いて行われる。あるいは、フェジン（登録商標）や、デルイソマルトース第二鉄を有効成分とするモノヴァー（登録商標）、カルボキシマルトース第二鉄を有効成分とするフェインジェクト（登録商標）などの市販の鉄製剤をそのまま又は改変して用いることもできる。鉄化合物の投与量は、投与形態、年齢、体重、症状等によって異なるが、例えば、成人に対して、経口剤では鉄に換算して約50～400mg/日、好ましくは約100～200mg/日、注射剤では鉄に換算して約20～240mg/日、または鉄とし

て1回あたり500~1000mgを週1回、又は鉄として1回あたり500mgを上限として最大週2回、好ましくは約40~120mg/日、一態様においては、約60~180 μ g/dLの血清鉄、又はヘモグロビン値が約12g/dL以上、又は血清フェチリン値が約12ng/mL以上の濃度に到達及び/又は維持するのに有効な量であってもよい。

また、1日に1回又は2回~数回等に分けて投与してもよい。

[0014] がん化学療法剤は、副作用として末梢神経障害（CIPN）の症状を呈するものであり、例えば、タキサン系薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル等）、ビンカアルカロイド系薬剤（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルピン等）、白金製剤（オキサリプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン等）、アントラサイクリン系薬剤（アドリアマイシン等）、プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ等）などが挙げられ、これらの1種又は2種以上を含んだ多剤併用療法に起因する末梢神経障害も含まれる。例えば、白金製剤であるオキサリプラチン（Oxaliplatin、L-OHP）は、その投与を受けたほぼ全ての患者で、冷たいものに触れたときにしびれや痛みを感じるなどの冷感過敏を発現することが知られている。

[0015] 多剤併用療法としては、例えば、FOLFOX療法、SOX療法、XELOX療法等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[0016] 鉄化合物は、がん化学療法剤を投与する前の予防的投与、がん化学療法剤の投与と同時又はがん化学療法剤を投与した後の治療的投与であってもよく、ここで同時とは、同時刻に行われることのみならず、同時刻でなくとも鉄化合物とがん化学療法剤との投与が相当の間隔を置かずに行われることを意味してよい。

鉄化合物の投与方法は、がん化学療法剤の投与方法と同じでも異なってもよく、例えば、鉄化合物は経口投与し、がん化学療法剤を静脈内投与してもよく、あるいは、鉄化合物及びがん化学療法剤のいずれも静脈内投与してもよい。

一態様において、予防剤又は改善剤として、鉄化合物とがん化学療法剤とを含む配合剤、又は別々のキットとして使用してもよく、あるいは、それぞれ単独で投与してもよい。

がん化学療法剤は、その性質、種類を考慮しながら投与量、タイミング、投与頻度、投与期間等を当業者が適宜決定できるが、例えば、オキサリプラチンについて、本発明者らは、マウスに対してオキサリプラチン又はその代謝物であるoxalateを、任意の6時点（1時、5時、9時、13時、17時、21時）に単回投薬すると、投与2時間後における冷感過敏反応が9時投与群で最大となることを明らかにしている。

本発明は、時間薬物療法においても有効な予防剤及び／又は改善剤である。

[0017] 本発明の予防剤及び／又は改善剤は、医薬品、医薬部外品、保健機能食品（栄養機能食品、特定保健用食品、機能性表示食品）、一般食品等として用いることもでき、剤形としては特に制限はないが錠剤や顆粒剤、注射剤等が好ましく、その製造方法に特に制限はないが、製造にあたっては、必要に応じて薬理的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等を添加することができる。

[0018] 本明細書全体を通して引用される全文献は参照によりそのまま本願に組み込まれる。また、本願は日本国特許出願第2023-095382号の優先権を主張する。本願が優先権を主張する日本国特許出願第2023-095382号記載の内容は全て参照によりそのまま本願に組み込まれる。

実施例

[0019] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

[0020] <マウスにおける血清鉄、不飽和鉄結合能、総鉄結合能の日内変動>

5週齢雄性C57BL/6Jマウスを自由摂食飲水、恒温条件（ 24 ± 1 ℃）、恒湿条件（ $50 \pm 10\%$ ）及び12/12時間の明暗周期条件（以下

、飼育条件という) 下で7日間飼育し、8日目の9時及び21時にセボフルラン麻酔下で心臓より採血をおこなった。

遠心分離(3000G、10分間)して血清を採取し、血清鉄及び不飽和鉄結合能は、オリエンタル酵母工業株式会社に委託して測定、総鉄結合能は、血清鉄と不飽和鉄結合能の和により算出した。

結果を、図1に示す。

[0021] 図1(a)に示すように、血清鉄濃度は9時と比較して21時が有意に高く、図1(b)に示すように、不飽和鉄結合能濃度は9時と比較して21時が有意に低かった。

このことから、マウスの血清鉄及び不飽和鉄結合能に日内変動が存在することがわかった。

なお、2群間の比較にはStudent's t testを用いた。

[0022] <鉄化合物投与による血清鉄及び冷感刺激に伴う逃避回数への影響>

5週齢雄性C57BL/6Jマウスを上記飼育条件下で7日間飼育し、8日目の9時に鉄化合物を腹腔内単回投与した。

鉄化合物は、最終濃度が鉄として0.5mg/kg、2mg/kg又は5mg/kgとなるように、鉄製剤(フェジン(登録商標))を20%ブドウ糖液で希釈し、さらに5%ブドウ糖液を用いて希釈したものをを用いた(以下、「Fe 0.5mg/kg」、「Fe 2mg/kg」及び「Fe 5mg/kg」と表記する)。

鉄化合物投与2時間後に、セボフルラン麻酔下で心臓より採血し、血清採取後、オリエンタル酵母工業株式会社に委託して血清鉄を測定した。

また、鉄化合物投与後、金網上に置いたプラスチックケースの中にマウスを入れ、冷感刺激に伴う逃避回数を測定した。

逃避回数の測定は、馴化時間を測定前30分間とし、マウス後肢にアセトン約50µLを吹きかけ、「後肢を舐めたり上げたりする、後ずさりをする、飛び上がる行動」を逃避行動と定義して、この逃避行動の回数を1分間測定した(以下、逃避回数測定条件という)。

結果を、図2に示す。

なお、Control群には5%ブドウ糖液を投与した。

[0023] 図2(a)に示すように、Fe 2 mg/kg及びFe 5 mg/kg投薬群は、Control群と比較して、鉄化合物投与2時間後の血清鉄濃度が有意に高かった。

また、Fe 2 mg/kg及びFe 5 mg/kg投薬群は、図1(a)に示す21時における値よりも血清鉄濃度が高かった。

このことから、鉄化合物を投薬することにより、血清鉄の濃度を速やかに高めることができ、21時に比較して低濃度となる9時における血清鉄を補えることが確認できた。

また、図2(b)に示すように、鉄化合物投与後の冷感刺激に伴う逃避回数は、全ての群間で有意な差異がみられなかったことから、鉄化合物の投与が冷感過敏反応の評価に大きな影響を及ぼさないことを確認した。

なお、多群間の比較には一元配置分散分析を、特定の2群間の比較にはScheffe's testを用いた。

[0024] <がん化学療法剤及び含糖酸化鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数への影響>

5週齢雄性C57BL/6Jマウスを上記飼育条件下で7日間飼育し、8日目の9時に鉄化合物である含糖酸化鉄(saccharated ferric oxide、SF)、オキサリプラチン(L-OHP)、又は、L-OHPとSFを投与した。

含糖酸化鉄は、最終濃度が鉄として2 mg/kgとなるように、フェジン(登録商標)を20%ブドウ糖液で希釈し、さらに5%ブドウ糖液を用いて希釈したものをを用いた。

また、L-OHP(株式会社ヤクルトより供与)は、5 mg/kgとなるように5%ブドウ糖液を用いて希釈したものをを用いた。

具体的には、Control群には、5%ブドウ糖液を腹腔内単回投与した直後に、5%ブドウ糖液を尾静脈内単回投与した。

S F 単独投与群には、上記含糖酸化鉄を腹腔内単回投与した直後に、5%ブドウ糖液を尾静脈内単回投与した。

L-OHP 単独投与群には、5%ブドウ糖液を腹腔内単回投与した直後に、上記L-OHPを尾静脈内単回投与した。

L-OHP+S F 併用群には、上記含糖酸化鉄を腹腔内単回投与した直後に、上記L-OHPを尾静脈内単回投与した。

尾静脈内単回投与2時間後に、上記逃避回数測定条件にて、冷感刺激に伴う逃避回数を測定した結果を、図3に示す。

[0025] 図3に示すように、L-OHP 単独投与群では冷感刺激に伴う逃避行動が有意であったのに対して、L-OHP+S F 併用群では逃避回数が低く、Control 群及びS F 単独投与群との間で有意な差異がみられなかった。

このことから、オキサリプラチン投与により発現する冷感過敏反応に対し、鉄化合物の顕著な抑制効果が認められた。

なお、多群間の比較には一元配置分散分析を、特定の2群間の比較にはScheffe's testを用いた。

[0026] <がん化学療法剤及びデルイソマルトース第二鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数への影響>

自由摂食飲水、恒温条件(24±1℃)、恒湿条件(50±10%)及び12時間明暗周期(明期7時~19時)条件下で7日間以上飼育したC57BL/6Jマウスに対し、Control 群には5%ブドウ糖液を、L-OHP 投与群には5%ブドウ糖液を用いて希釈したL-OHP(5mg/kg)をそれぞれ単回尾静脈内投与した。

また、L-OHP 投与1時間前にデルイソマルトース第二鉄(ferric derisomaltose、FD、モノヴァー(登録商標))を鉄として2mg/kg尾静脈内投与した群を、以下、FD+L-OHP 投与群という。

各群に対して上記投与2時間後、上記逃避回数測定条件にて逃避回数を測定した。

結果を、図4に示す。

なお、多群間の比較には一元配置分散分析を、特定の2群間の比較には Scheffe's test を用いた。

[0027] 図4に示すようにL-OHP投与群は、Control群と比較して逃避回数が有意に増加し、冷感過敏反応を発現した。

これに対して、L-OHP投与前にFDを投与したFD+L-OHP投与群は、L-OHP単剤群と比較して逃避回数が有意に低く、ほぼControl群と同様の結果であったことから、鉄化合物の予防的投与により冷感過敏反応を抑制したことがわかる。

[0028] <がん化学療法剤及びカルボキシマルトース第二鉄投与による冷感刺激に伴う逃避回数への影響>

上記飼育条件下で1週間以上飼育したC57BL/6Jマウスに対し、Control群にはL-OHPの溶媒である5%ブドウ糖液を、L-OHP投与群にはL-OHP(5mg/kg)をそれぞれ単回尾静脈内投与した。

また、FC+L-OHP投与群には、L-OHP投与1時間前にカルボキシマルトース第二鉄(Ferric carboxymaltose、FC、フェインジェクト(登録商標))を鉄として2mg/kg尾静脈内投与した。

最終投与2時間後における上記逃避回数測定条件下での逃避回数結果を、図5に示す。

なお、多群間の比較には一元配置分散分析を、特定の2群間の比較には Scheffe's test を用いた。

[0029] 図5に示すようにFC+L-OHP投与群の逃避回数は、L-OHP単剤群との間に有意な差異がみられたのに対し、Control群との間には有意な差異がみられなかった。

以上のことから、鉄化合物は予防的投与及び治療的投与のいずれにおいても、がん化学療法剤を起因とする末梢神経障害を抑制することが明らかとなった。

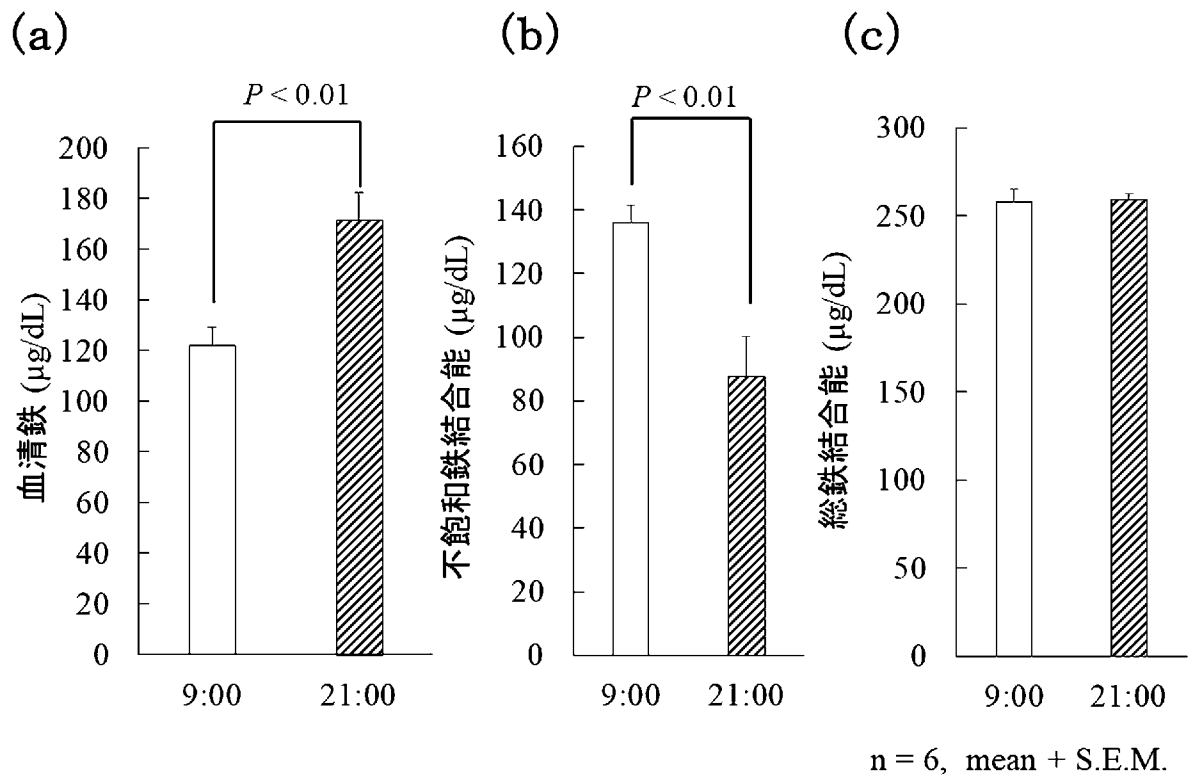
産業上の利用可能性

[0030] 本発明は、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害に対して有効な予防及び／又は改善剤であり、がん化学療法等の発展に寄与できる。

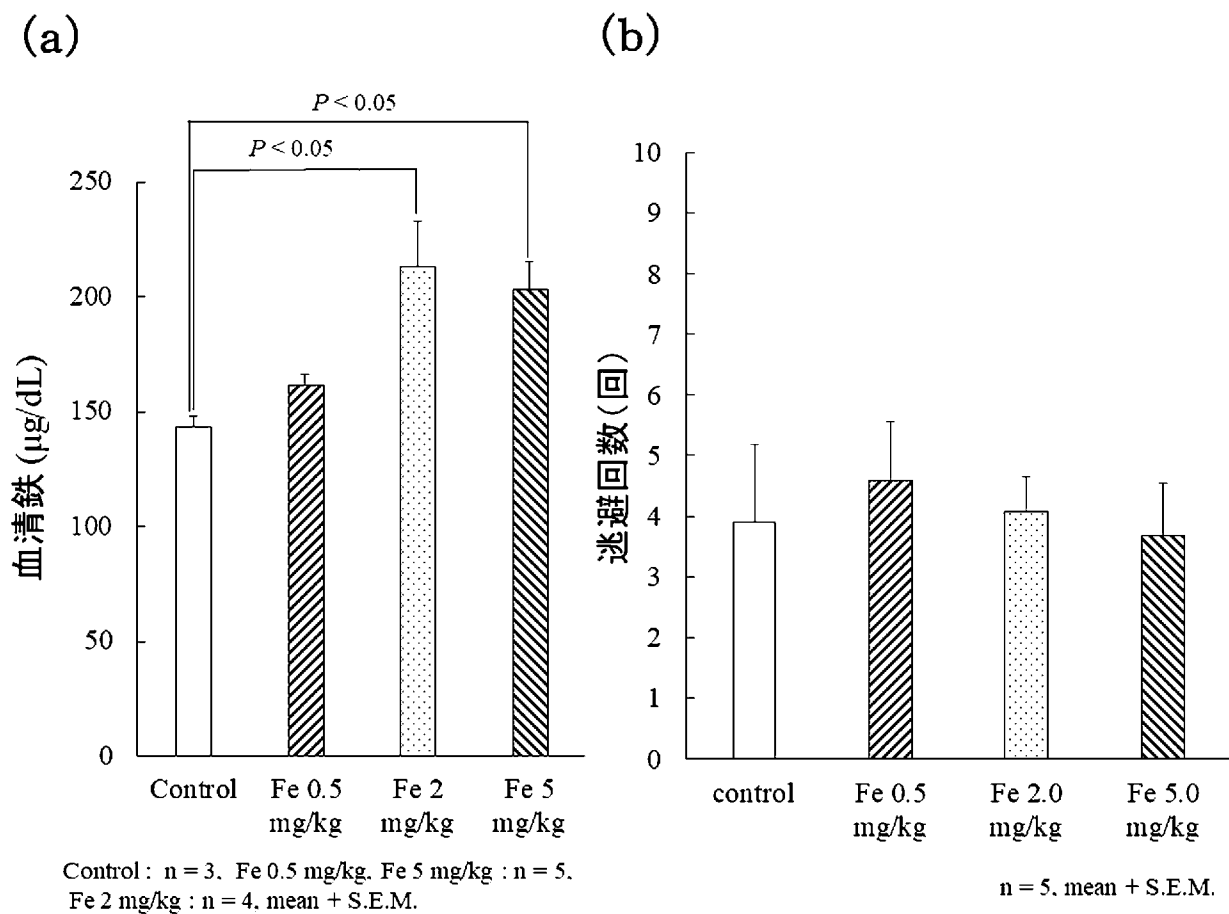
請求の範囲

- [請求項1] 鉄化合物を有効成分とする、がん化学療法剤に起因する末梢神経障害の予防剤及び／又は改善剤。
- [請求項2] 前記鉄化合物が、鉄オリゴ糖化合物、含糖酸化鉄、塩化鉄、酸化鉄、硫酸鉄、ピロリン酸第一鉄、クエン酸鉄、ピロリン酸第二鉄、ヘム鉄、乳酸鉄、グルコン酸鉄、酢酸鉄、グルタミン酸鉄、フマル酸鉄、シュウ酸鉄、コハク酸鉄、トリエチレンテトラアミン鉄、ラクtofフェリン鉄、トランスフェリン鉄、鉄クロロフィリンナトリウム、フェリチン鉄、及び硫化グリシン鉄からなる群より選択される1種以上である、請求項1に記載の予防剤及び／又は改善剤。
- [請求項3] 前記鉄化合物が、鉄オリゴ糖化合物又は含糖酸化鉄である、請求項2に記載の予防剤及び／又は改善剤。
- [請求項4] 前記がん化学療法剤が、白金製剤、タキサン系薬剤、ビンカルカロイド系薬剤、アントラサイクリン系薬剤、及びプロテアソーム阻害剤からなる群より選択される1種類以上である、請求項1～3のいずれかに記載の予防剤及び／又は改善剤。
- [請求項5] 前記末梢神経障害が、感覚過敏、神経障害性疼痛、しびれ、感覚鈍麻、ジセステジア、パレステジア、及び感覚脱失からなる群より選択される1種以上である、請求項1～3のいずれかに記載の予防剤及び／又は改善剤。
- [請求項6] 前記がん化学療法剤が白金製剤であり、前記末梢神経障害が冷感過敏又は神経障害性疼痛である、請求項1～3のいずれかに記載の予防剤及び／又は改善剤。

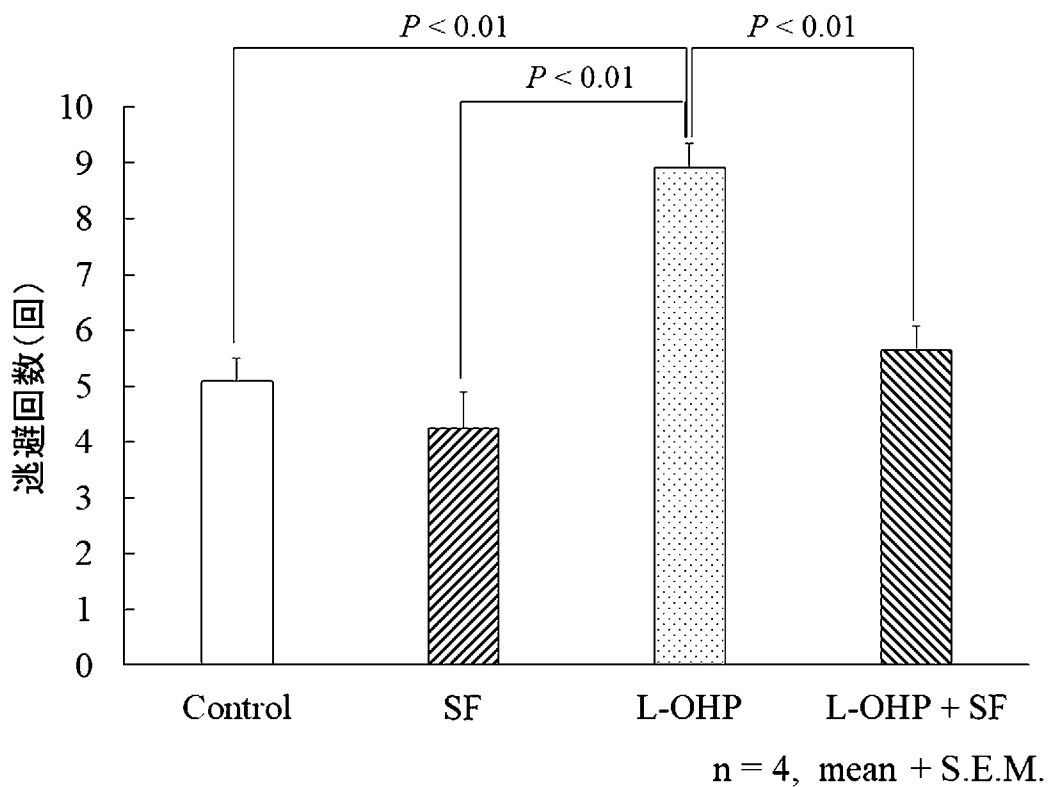
[図1]



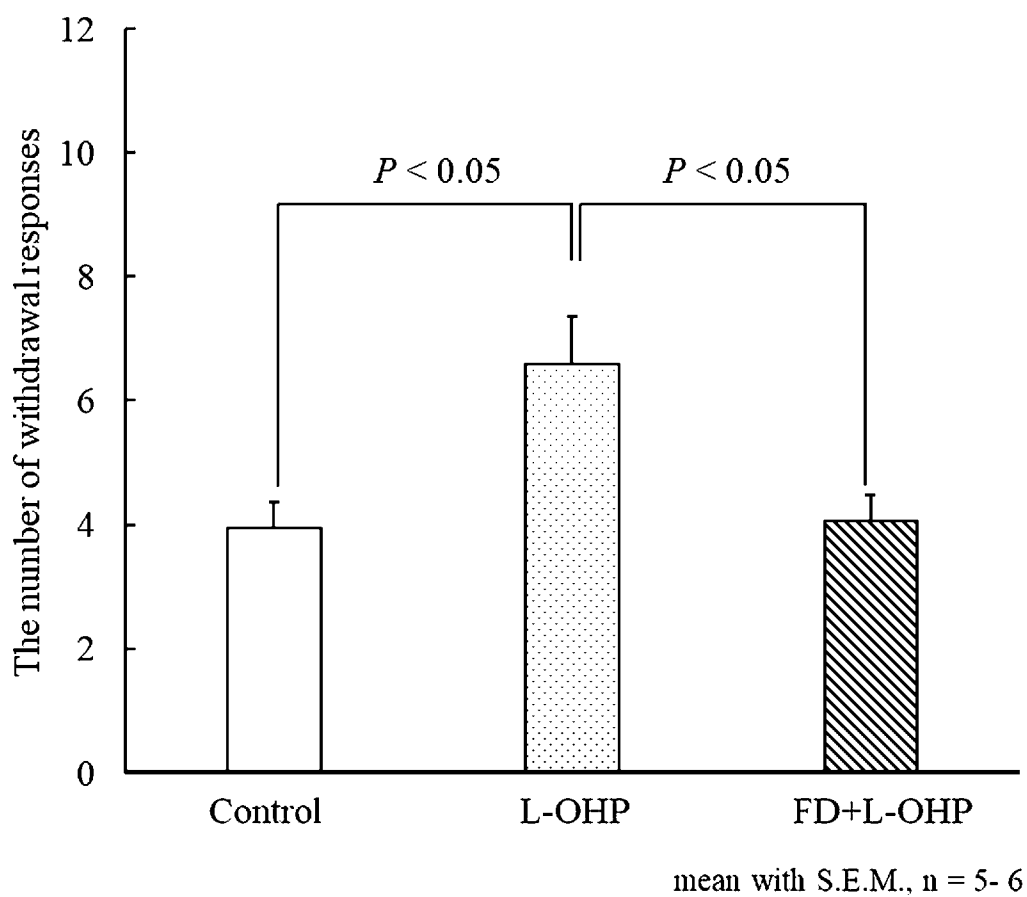
[図2]



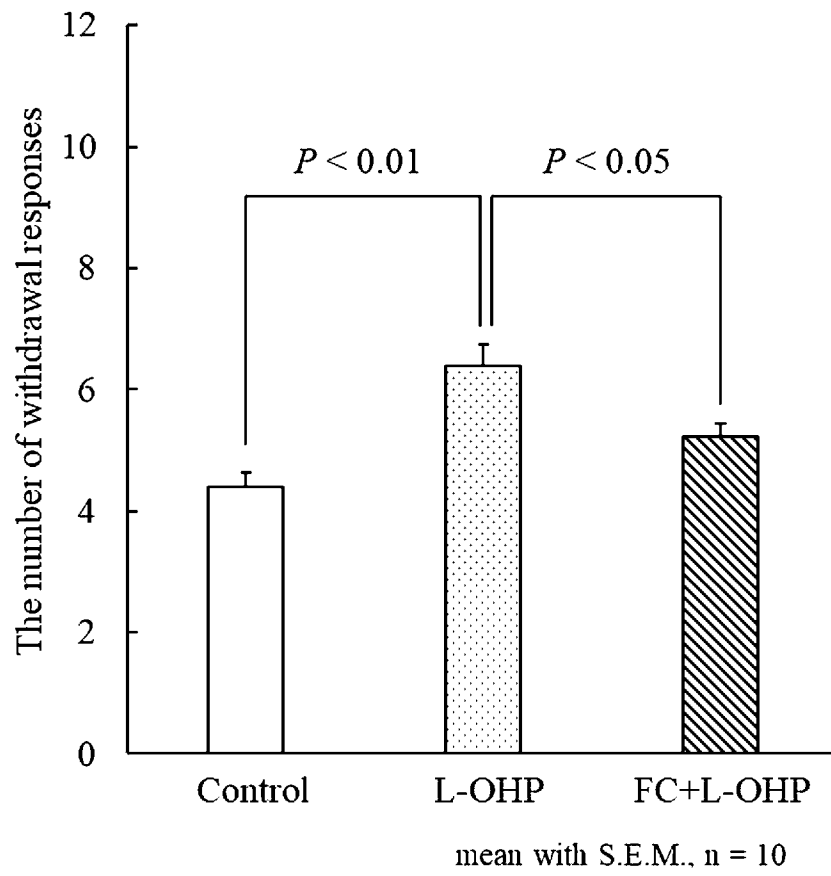
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/020890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 33/26(2006.01); A61K 31/282(2006.01); A61P 25/02(2006.01); FI: A61K33/26; A61P25/02; A61K31/282</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K33/26; A61K31/282; A61P25/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU, Hu et al. Mannose-coated nanozyme for relief from chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. <i>iScience</i> . 21 April 2023, vol. 26, 106414, pp. 1-16, https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106414 abstract, Discussion, fig. 3	1-6
X	IBRAHIM, Fouad Ghadha et al. Neuroprotective Potential of Intranasally Delivered Sulforaphane-Loaded Iron Oxide Nanoparticles Against Cisplatin-Induced Neurotoxicity. <i>Neurotoxicity Research</i> . 2022, vol. 40, pp. 1479-1498, https://doi.org/10.1007/s12640-022-00555-x abstract, Conclusion, fig.4, 5	1-2, 4-6
A		3
A	WO 2013/054756 A1 (SBI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 18 April 2013 (2013-04-18) claims, paragraphs [0037]-[0038], examples	1-6
A	JP 2009-510083 A (INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION) 12 March 2009 (2009-03-12) claims, paragraph [0024]	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 28 June 2024		Date of mailing of the international search report 09 July 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/020890

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-516419 A (CHYNA LLC) 26 May 2011 (2011-05-26) claims	1-6
A	JP 2015-512420 A (STEALTH PEPTIDES INTERNATIONAL, INC.) 27 April 2015 (2015-04-27) claims, paragraph [0104]	1-6
A	US 2022/0079984 A1 (RENIBUS THERAPEUTICS, INC.) 17 March 2022 (2022-03-17) claims	1-6
A	US 2017/0360866 A1 (KUO, Daiming) 21 December 2017 (2017-12-21) claims	1-6
A	WO 2018/079701 A1 (NRL PHARMA INC.) 03 May 2018 (2018-05-03) claims	1-6
A	OKAMOTO, Chiyomi. Effect of Serum Erythropoietin Concentration on Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Caused by Weekly Paclitaxel Therapy. 第32回日本医療薬 学会年会, 23 September 2022, vol. 32, (The 32nd Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences) pp. 1414-1415, p. 1414, line 1 to p. 1415, line 7	1-6
A	SHANNONHOUSE, John et al. Meclizine and Metabotropic Glutamate Receptor Agonists Attenuate Severe Pain and Ca ²⁺ Activity of Primary Sensory Neurons in Chemotherapy-I nduced Peripheral Neuropathy. The Journal of Neuroscience. 2022, 42(31), pp. 6020-6037, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1064-21.2022 abstract	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/020890

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2013/054756	A1	18 April 2013	US 2014/0302173 A1 claims, paragraphs [0047]- [0048], examples EP 2767277 A1 CN 103974702 A	
JP	2009-510083	A	12 March 2009	US 2007/0072825 A1 claims, paragraphs [0024]- [0029] WO 2007/038630 A2	
JP	2011-516419	A	26 May 2011	WO 2009/120168 A1 claims CN 102065686 A	
JP	2015-512420	A	27 April 2015	WO 2013/149172 A1 claims, paragraph [0097] US 2015/0087595 A1 EP 3170506 A1 CN 104271146 A	
US	2022/0079984	A1	17 March 2022	WO 2022/056378 A1 claims	
US	2017/0360866	A1	21 December 2017	EP 3257517 A1 claims CN 107510813 A	
WO	2018/079701	A1	03 May 2018	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 33/26(2006.01)i; A61K 31/282(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i FI: A61K33/26; A61P25/02; A61K31/282		
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（IPC）） A61K33/26; A61K31/282; A61P25/02 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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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 請求項の番号
X	LIU Hu et al., Mannose-coated nanozyme for relief from chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain, iScience, 2023.04.21, vol.26, 106414, pp.1-16, https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106414 Abstract, Discussion, Figure 3	1-6
X	IBRAHIM Fouad Ghadha et al., Neuroprotective Potential of Intranasally Delivered Sulforaphane-Loaded Iron Oxide Nanoparticles Against Cisplatin-Induced Neurotoxicity, Neurotoxicity Research, 2022, vol.40, pp.1479-1498, https://doi.org/10.1007/s12640-022-00555-x Abstract, Conclusion, Fig.4, Fig.5	1-2, 4-6
A		3
A	WO 2013/054756 A1 (SBIファーマ株式会社) 18.04.2013 (2013-04-18) 特許請求の範囲, [0037]-[0038], 実施例	1-6
A	JP 2009-510083 A (イノテックファーマシューティカルズコーポレイション) 12.03.2009 (2009-03-12) 特許請求の範囲, [0024]	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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抵触するものではなく、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	28.06.2024	国際調査報告の発送日 09.07.2024
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 愛清 哲 4C 1967 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

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 請求項の番号
A	JP 2011-516419 A (カイナ エルエルシー) 26.05.2011 (2011 - 05 - 26) 特許請求の範囲	1-6
A	JP 2015-512420 A (ステルス ペプチドズ インターナショナル インコーポレイテッド) 27.04.2015 (2015 - 04 - 27) 特許請求の範囲, [0104]	1-6
A	US 2022/0079984 A1 (RENIBUS THERAPEUTICS, INC.) 17.03.2022 (2022 - 03 - 17) 特許請求の範囲	1-6
A	US 2017/0360866 A1 (KUO DAI-MING) 21.12.2017 (2017 - 12 - 21) 特許請求の範囲	1-6
A	WO 2018/079701 A1 (株式会社NRLファーマ) 03.05.2018 (2018 - 05 - 03) 特許請求の範囲	1-6
A	OKAMOTO Chiyomi, Effect of Serum Erythropoietin Concentration on Chemotherapy Induced Peripherial Neuropathy Caused by Weekly Paclitaxel Therapy, 第32回日本医療薬学会年会, 2022.09.23, vol.32 pp.1414-1415, p.1414の1行目-p.1415の7行目	1-6
A	SHANNONHOUSE John et al., Meclizine and Metabotropic Glutamate Receptor Agonists Attenuate Severe Pain and Ca21 Activity of Primary Sensory Neurons in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, The Journal of Neuroscience, 2022, 42(31), pp.6020-6037, https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1064-21.2022 Abstract	1-6

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/020890

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2013/054756 A1	18.04.2013	US 2014/0302173 A1 特許請求の範囲, [0047]- [0048], 実施例 EP 2767277 A1 CN 103974702 A	
JP 2009-510083 A	12.03.2009	US 2007/0072825 A1 特許請求の範囲, [0024]- [0029] WO 2007/038630 A2	
JP 2011-516419 A	26.05.2011	WO 2009/120168 A1 特許請求の範囲 CN 102065686 A	
JP 2015-512420 A	27.04.2015	WO 2013/149172 A1 特許請求の範囲, [0097] US 2015/0087595 A1 EP 3170506 A1 CN 104271146 A	
US 2022/0079984 A1	17.03.2022	WO 2022/056378 A1 特許請求の範囲	
US 2017/0360866 A1	21.12.2017	EP 3257517 A1 特許請求の範囲 CN 107510813 A	
WO 2018/079701 A1	03.05.2018	(ファミリーなし)	