

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4983989号  
(P4983989)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068

請求項の数 11 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-73835 (P2011-73835)	(73) 特許権者	000185983
(22) 出願日	平成23年3月30日 (2011.3.30)		小野薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開2011-225553 (P2011-225553A)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(43) 公開日	平成23年11月10日 (2011.11.10)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成23年11月18日 (2011.11.18)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	特願2010-82379 (P2010-82379)	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成22年3月31日 (2010.3.31)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100087871
早期審査対象出願			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 手足症候群の予防および治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イミダフェナシン、その塩、またはその溶媒和物を含有する手足症候群の予防および/または治療剤。

【請求項 2】

イミダフェナシンを含有する手足症候群の予防および/または治療剤。

【請求項 3】

手足症候群が、抗癌剤投与に起因する手足症候群である請求項 1 または 2 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 4】

抗癌剤が、代謝拮抗剤または分子標的薬である請求項 3 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 5】

代謝拮抗剤がカペシタピンであり、分子標的薬がスニチニブリンゴ酸塩またはソラフェニブトシル酸塩である請求項 4 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 6】

抗癌剤が代謝拮抗剤である請求項 4 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 7】

抗癌剤が分子標的薬である請求項 4 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 8】

代謝拮抗剤がカペシタピンである請求項 6 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 9】

分子標的薬がスニチニブリンゴ酸塩、またはソラフェニブトシル酸塩である請求項 7 記載の予防および/または治療剤。

【請求項 10】

イミダフェナシン、その塩、またはその溶媒和物を含有する手足症候群の予防および/または治療剤と、保湿剤、抗生物質、ステロイド外用剤、ステロイド内服薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤およびビタミン B<sub>6</sub> 製剤からなる群から選択される 1 以上を組み合わせる、手足症候群の予防および/または治療のための医薬。

【請求項 11】

イミダフェナシン、その塩、またはその溶媒和物を含有する手足症候群の予防および/または治療剤と、抗癌剤を組み合わせる、手足症候群の予防および/または治療のための医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

手足症候群は、抗癌剤治療の副作用として起こる皮膚疾患であり、抗癌剤の用量規制因子のひとつとなっている。手足症候群の好発部位は、四肢末端、特に手掌、足底、爪であり、これらの部位に紅斑や色素沈着が出現する。軽症（手足症候群判定基準グレード 1）では日常生活に特に制限を受けることはないが、重症化すると、疼痛を伴って腫脹、発赤がみられるようになる（同判定基準グレード 2）。また、特に手掌や足底では角化や落屑が著明となるとともに、知覚過敏を伴って皮膚亀裂を生じることがあり、このような状態では、痛みのために物がつかめなくなったり、歩行困難に陥ったりすることがある（同判定基準グレード 3）。

【0003】

手足症候群の発症メカニズムは現在のところ解明されていない。例えば、皮膚基底細胞の増殖能の阻害、血管からの抗癌剤漏出（米国特許第 6 0 6 0 0 8 3 号明細書；特許文献 1 参照）、エクリン汗腺からの抗癌剤分泌（アナルズ・オブ・オンコロジー（Annals of Oncology），16 巻，1 2 1 0 ~ 1 2 1 1 頁（2 0 0 5 年）；非特許文献 1 参照）等がその原因のひとつである可能性も示されているが、抗癌剤とその発症との因果関係は全くもって不明のままである。

【0004】

このように、手足症候群の発症メカニズムは不明であるため、その予防方法や治療方法についても確立されたものは無い。現状行われている手足症候群の治療は、経験的な処置を主体とした対症療法を頼りとするものであり、例えば、手足の安静、腫脹が強い場合は四肢の挙上や手足の冷却；保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質製剤またはビタミン含有軟膏等の外用剤を用いた局所治療；抗炎症作用を有するステロイド外用剤を用いた局所治療；全身療法としてブレドニゾロンやデキサメタゾン、または塩酸ピリドキシン（ビタミン B<sub>6</sub>）の内服（インベスチゲーショナル・ニュー・ドラッグス（Investigational New Drugs），8 巻，5 7 ~ 6 3 頁（1 9 9 0 年）；非特許文献 2 参照）；爪症状に対する洗浄、ガーゼ保護、テーピング、爪形成術、人工爪、クライオサージェリー等が行われている。

【0005】

上記以外にも、例えば、リポソーマルドキソルピシンによって誘発された手足症候群の治療のための局所的 DMSO の使用（米国特許第 6 0 6 0 0 8 3 号明細書；特許文献 1 参照）、フルオロウラシルまたはその前駆体によって誘発された手足症候群の治療のための

10

20

30

40

50

ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、チミジンホスホリラーゼおよび/またはウリジンホスホリラーゼ酵素阻害剤の使用（国際公開第2009/100367号パンフレット；特許文献2参照）、および化学療法および/または放射線療法によって誘発された手足症候群を含む上皮細胞障害性副作用の予防および/またはその重篤度を軽減するためのサイクリン依存性キナーゼII阻害剤の使用（国際公開第2000/052013号パンフレット；特許文献3参照）が提案されている。

しかしながら、これらの効果は満足できるものではない。

#### 【0006】

また、治療方法が無いゆえに、原因薬剤を休薬せざるを得ない場合もある。しかしながら、例えば、カペシタピンの国内第II相臨床試験における、休薬による手足症候群の回復までの期間は、例えば最高時の判定基準グレード3を示したような患者では平均して2、3ヶ月かかるといった報告（手足症候群（Hand-foot Syndrome Atlas），田口哲也 監修，2007，中外製薬；非特許文献3参照）もあり、休薬という手段を用いても、その回復には時間を要している。

従って、より効果が高く即効性に優れた薬剤が望まれている。

#### 【0007】

一方、手足症候群については、その発症と汗との関連性を示す報告がいくつか存在する。例えば、特開2010-18564号公報（特許文献4）には、粘着性基剤と、油、多価アルコール、および親水性高分子化合物からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を含む抗癌剤治療中の皮膚用貼付材が開示されており、前記皮膚用貼付材が、抗癌剤を含有する汗や皮脂等の皮膚への貯蔵を防止し、また抗癌剤を含有する汗や皮脂等を吸収する作用を介して、手足症候群に有効性を示したことが記載されている。しかしながら、特許文献4は、特定の組成の皮膚用貼付材を用いて、汗や皮脂中に含まれる抗癌剤を除去することが手足症候群に有効であることに着目した文献である。さらに、同文献において、手足症候群の発症の原因となった抗癌剤は特定されていないし、汗や皮脂への抗癌剤の分泌経路として、血管とエクリン汗腺のいずれの経路が重要であるかの記載もない。

#### 【0008】

他方、アナルズ・オブ・オンコロジー（Annals of Oncology），16巻，1210～1211頁（2005年）（非特許文献1）には、抗癌剤であるドキソルビシンが投与され、手足症候群を発症した患者の汗中にその薬物が検出されたこと、並びにその患者が多汗症を併発していたことが記載されており、手足症候群と多汗症との関連性が示唆されている。しかしながら、非特許文献1には汗中の薬物の存在が如何にして手足症候群の発症に繋がるかの検証は一切されていない。また、同文献は、手足症候群と汗とを関連付ける趣旨のものであるため、同文献では手足症候群の発症を抑えるのにイオントフォレシスや塩化アルミニウムといった制汗剤の使用が提唱されているものの、同文献が公表されて以降、5年の歳月を経ても、そのような制汗剤の使用により手足症候群の発症を抑えたという成功例の報告はない。

#### 【0009】

また、近年になって、汗中への薬物の分泌と手足症候群との因果関係を疑問視する知見も報告された（ファーマコセラピー（Pharmacotherapy），30巻，52～56頁（2010年）；非特許文献4参照）。同文献には、抗癌剤であるソラフェニブの投与により手足症候群を発症した患者の汗の中からこの薬物が検出されず、ソラフェニブによって発症した手足症候群と汗中の同薬物の分泌は無関係であると記載されている。そして、同文献は、今後更なる手足症候群のメカニズムの解明が必要であると締め括られている。

上述のとおり、手足症候群の予防および/または治療方法の開発は、抗癌治療を継続するために必須で、欠くべからざるものであるにも関わらず、未だ有効な手段は得られていない。

#### 【0010】

一方、イミダフェナシン（ステーブラ（登録商標），ウリトス（登録商標））は、抗コリン薬であり、過敏性腸症候群、憩室疾患、機能性下痢、食道無弛緩症、噴門痙攣等の消

10

20

30

40

50

化管自動運動性障害治療；胆道、尿道の痙攣、尿失禁等の治療；慢性気道閉塞性疾患の治療に有用であることが報告されている（特開平7-215943号公報；特許文献5参照）。

しかしながら、イミダフェナシンを手足症候群の予防および／または治療に適用した報告は一切ない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第6060083号明細書

【特許文献2】国際公開第2009/100367号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2000/052013号パンフレット

【特許文献4】特開2010-18564号公報

【特許文献5】特開平7-215943号公報

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】アナルズ・オブ・オンコロジー（Annals of Oncology），16巻，1210～1211頁（2005年）

【非特許文献2】インベスチゲーション・ニュー・ドラッグス（Investigational New Drugs），8巻，57～63頁（1990年）

【非特許文献3】手足症候群（Hand-foot Syndrome Atlas），田口哲也 監修，2007，中外製薬

【非特許文献4】ファーマコセラピー（Pharmacotherapy），30巻，52～56頁（2010年）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

手足症候群は、抗癌剤の投与によって起こる重大な副作用であり、その軽減および緩和には、抗癌剤の減量、休薬、または投与中止がひとつの有効な手段であるが、これは、本来の目的である癌治療の効果を減弱させること、癌治療を休止または中止することを意味し、癌治療における副作用の対処として相応しいものとは言えない。手足症候群に対する処置として、これまで知られている薬剤の効果が満足できるものではなく、抗癌剤の減量、休薬、または投与中止に頼らざるを得ない現状において、適切な癌治療を継続するためには、新たな手足症候群の有効な予防および／または治療法が必要である。

従って、本発明の課題は、手足症候群に対して、優れた予防および／または治療効果を有する安全な薬剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、上記の課題を解決するべく鋭意検討した結果、驚くべきことに、イミダフェナシンが手足症候群に対して優れた予防および／または治療効果を有することを見出し、本発明を完成した。その効果は、当業者が到底予測し得ない驚くべきものである。具体的には本願明細書の実施例で示すとおり、抗癌剤治療により重篤な手足症候群を発症した患者にイミダフェナシンを投与した場合において、その投与を開始してわずか数日から数週間でその症状の顕著な緩和が認められるという驚くべきものである。

【0015】

イミダフェナシンは、抗コリン薬であるが、抗コリン薬には、制汗作用が知られている。汗は、交感神経から汗腺にアセチルコリンが放出されることで分泌されるため、抗コリン薬は発汗を抑えることができるとされている。一方で、日本皮膚科学会から出された原発性局所多汗症診療ガイドライン（日本皮膚科学会雑誌，120（8），1607～1625，2010）において、制汗剤としての抗コリン薬の推奨度は、十分な根拠がないとされるC1である。さらに、イミダフェナシンが、制汗作用を有することを示す報告は一

10

20

30

40

50

切ない。

【 0 0 1 6 】

冒頭でも述べたとおり、非特許文献 1 には手足症候群の発症を抑えるのにイオントフォレスिसや塩化アルミニウムといった多汗症の治療に有効な制汗剤の使用が示唆されている。しかしながら、手足症候群という病態の深刻度（特に、手足症候群判定基準グレード 3 等の場合）を鑑みると、制汗剤の使用でそのような深刻な症状の緩和が図られるとは考えにくいとされていた。さらに、原発性局所多汗症診療ガイドラインによると、塩化アルミニウムには副作用に刺激性皮膚炎があるため、皮膚障害のある手足症候群の患者に用いると、さらに皮膚障害を悪化させてしまう恐れがある。また、イオントフォレスिसは、効果を示すまでに時間を要するため、即効性は期待できない。したがって、非特許文献 1 には手足症候群の発症を抑えるのに制汗剤の使用が示唆されていたものの、その有効性が疑問視されていたため、実際には見向きもされず、冒頭で述べたとおり手足症候群の治療は対症療法に頼らざるを得ないのが現状である。

10

【 0 0 1 7 】

一方、非特許文献 1 には制汗剤としてイミダフェナシンの使用の示唆は一切ない。また、多汗症治療における制汗剤としての効果が、イオントフォレスिसや塩化アルミニウムほど確立されておらず、制汗作用効果において十分な根拠がないとされる抗コリン薬のうち、その効果について全く不明であるイミダフェナシンを積極的に使用しようとする根拠はない。

ましてや、イミダフェナシンの使用により、重篤な手足症候群を発症した患者に対してでさえも、投与してわずか数日から数週間でその症状の顕著な緩和効果が得られることを当業者が予測し得るものではない。

20

【 0 0 1 8 】

抗癌剤治療の副作用である手足症候群のイミダフェナシンの投与による治療は、抗癌剤の減量、休薬、または投与中止を要しないため、本来の目的である癌治療の効果を減弱させたり、癌治療を休止または中止することなく、癌治療における副作用を対処できる点で画期的である。

【 0 0 1 9 】

すなわち、本発明は、[ 1 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤；[ 2 ] イミダフェナシンを含有する手足症候群の予防および/または治療剤；[ 3 ] 手足症候群が、抗癌剤投与に起因する手足症候群である [ 1 ] または [ 2 ] の剤；[ 4 ] 抗癌剤が、代謝拮抗剤または分子標的薬である [ 3 ] の剤；[ 5 ] 代謝拮抗剤がカペシタピンであり、分子標的薬がスニチニプリング酸塩またはソラフェニプトシル酸塩である [ 4 ] の剤；[ 6 ] 抗癌剤が代謝拮抗剤である [ 4 ] の剤；[ 7 ] 抗癌剤が分子標的薬である [ 4 ] の剤；[ 8 ] 代謝拮抗剤がカペシタピンである [ 6 ] の剤；[ 9 ] 分子標的薬がスニチニプリング酸塩、またはソラフェニプトシル酸塩である [ 7 ] の剤；[ 1 0 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤と、保湿剤、抗生物質、ステロイド外用剤、ステロイド内服薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤およびビタミン B<sub>6</sub> 製剤からなる群から選択される 1 以上を組み合わせる医薬；[ 1 1 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤と、抗癌剤を組み合わせる医薬；[ 1 2 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、保湿剤、抗生物質、ステロイド外用剤、ステロイド内服薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤およびビタミン B<sub>6</sub> 製剤からなる群から選択される 1 以上を組み合わせる手足症候群の予防および/または治療剤；[ 1 3 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗癌剤を組み合わせる手足症候群の予防および/または治療剤；[ 1 4 ] 予防が再発予防である [ 1 ] の剤；[ 1 5 ] イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、手足症候群の予防および/または治療方法等に関する。

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0020】

本発明は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤を提供したものである。これまで、手足症候群に対処するため、抗癌剤の減量、休薬、または投与中止を余儀なくされていたが、本発明の剤を用いれば、適切な癌治療を継続することが可能となり、癌からの早期回復に繋がる。さらに、手足症候群の改善によって患者の生活の質(QOL)も向上する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0021】

【図1】カペシタピン投与に起因する手足症候群に及ぼすイミダフェナシンの効果を示す。図中、Capはカペシタピン、LTZはレトロゾール、IMDはイミダフェナシン、HFSは手足症候群を示す。

10

【図2】スニチニブリンゴ酸塩投与に起因する手足症候群に及ぼすイミダフェナシンの効果を示す。図中、SUはスニチニブリンゴ酸塩、IMDはイミダフェナシン、U軟膏は尿素軟膏、H軟膏はヘパリン類似物質軟膏、C軟膏はクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏、HFSは手足症候群を示す。

【図3】ソラフェニブトシル酸塩投与に起因する手足症候群に及ぼすイミダフェナシンの効果を示す。図中、SOはソラフェニブトシル酸塩、IMDはイミダフェナシン、G軟膏はゲンタマイシン硫酸塩軟膏、B軟膏はビタミンA油軟膏、Hクリームはヘパリン類似物質クリーム、HFSは手足症候群を示す。

20

【図4】ソラフェニブトシル酸塩投与に起因する手足症候群に及ぼすイミダフェナシンの効果を示す。図中、SOはソラフェニブトシル酸塩、IMDはイミダフェナシン、U軟膏は尿素軟膏、HFSは手足症候群を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0022】

本発明において、イミダフェナシンとは、4-(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミドである。イミダフェナシンは、公知の方法、例えば、特開平7-215943号公報に記載された方法により製造することができる。また、イミダフェナシンは、市販されているもの(ステープラ(登録商標)、ウリトス(登録商標))を使用することもできる。

30

## 【0023】

本発明において、イミダフェナシンの塩は、薬学的に許容される塩が好ましい。薬学的に許容される塩は、毒性の無い、水溶性のものが好ましい。イミダフェナシンの適当な塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、またはギ酸塩、プロピオン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

## 【0024】

40

本発明において、イミダフェナシンの適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は、低毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、イミダフェナシンの溶媒和物には、上記塩の溶媒和物も含まれる。

イミダフェナシンは、公知の方法で上記塩、あるいは上記溶媒和物に変換することができる。

## 【0025】

本発明において、イミダフェナシンのプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、イミダフェナシンに変換される化合物をいう。イミダフェナシンのプロドラッグは、公知の方法によって製造することができる。また、イミダフェナシンのプ

50

ロドラッグは、水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、イミダフェナシンのプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような生理的条件下で、イミダフェナシンに変化するものであってもよい。さらに、イミダフェナシンは、放射性同位元素（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{25}\text{I}$ 等）等で標識されていてもよく、イミダフェナシンに含まれる任意の原子はそれぞれ対応する安定同位元素（例えば、重水素（ $^2\text{H}$ ）、重炭素（ $^{13}\text{C}$ ）、重窒素（ $^{15}\text{N}$ ）、重酸素（ $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ ）等）等に置換されていてもよい。

【0026】

本発明は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を、哺乳動物（例えば、ヒトや非ヒト動物（例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等））、好ましくはヒト（患者）に投与して、手足症候群を予防および/または治療する方法（以下、本発明の方法と略記する場合がある。）、その方法に用いるイミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤（以下、本発明の剤と略記する場合がある。）、およびかかる予防および/または治療剤を製造するためのイミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用等を開示するものである。

10

【0027】

本発明において、予防および/または治療の対象となる手足症候群は、抗癌剤投与、鎌状赤血球症、あるいはその他の要因に起因するものである。好ましくは、抗癌剤投与に起因する手足症候群である。また、手足症候群は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、肢端紅斑、化学療法薬誘導性肢端紅斑、手掌・足底紅斑、手足皮膚反応等としても知られている。本発明において、手足症候群という用語は、これらすべての同意語を含む。

20

【0028】

本発明において、抗癌剤とは、癌の化学療法で用いられる薬剤のうち、手足症候群を誘発するものを意味する。抗癌剤としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、微小管阻害剤、抗生物質抗癌剤、トポイソメラーゼ阻害剤、白金製剤、生物製剤、葉酸代謝拮抗剤、分子標的薬等が挙げられる。

【0029】

アルキル化剤としては、例えば、シクロホスファミド（エンドキサン（登録商標））、イホスファミド（イホマイド（登録商標））、ニトロソウレア、ダカルバジン（ダカルバジン（登録商標））、テモゾロミド（テモダール（登録商標））、ニムスチン（ニドラン（登録商標））、ブスルファン（ブスルフェクス（登録商標））、メルファラン（アルケラン（登録商標））、プロカルバジン（塩酸プロカルバジン（登録商標））、ラニムスチン（サイメリン（登録商標））、チオテパ（テスパミン（登録商標））等が挙げられる。

30

【0030】

代謝拮抗剤としては、例えば、フロクスウリジン（FUDR（登録商標））、エノシタピン（サンラピン（登録商標））、カルモフル（ミフロール（登録商標））、カベシタピン（ゼローダ（登録商標））、テガフル（フトラフル（登録商標））、テガフル・ウラシル（ユーエフティ（登録商標））、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（ティーエスワン（登録商標））、ゲムシタピン（ジェムザール（登録商標））、シタラピン（サイトサール-U（登録商標））、シタラピンオクホスファート（スタラシド（登録商標））、ネララピン（アラノンジー（登録商標））、フルオロウラシル（5-FU）、フルダラピン（フルダラ（登録商標））、ペメトレキセド（アリムタ（登録商標））、ペントスタチン（コホリン（登録商標））、メトトレキサート、クラドリピン（ロイスタチン（登録商標））、ドキシフルリジン（フルツロン（登録商標））、ヒドロキシカルバミド（ハイドレア（登録商標））、メルカプトプリン（ロイケリン（登録商標））等が挙げられる。

40

【0031】

微小管阻害剤としては、例えば、ビノレルピン（ナベルピン（登録商標））、ビンブラ

50

スチン（エクザール（登録商標））、ピンクリスチン（オンコピン（登録商標））、ピンデシン（フィルデシン（登録商標））、ドセタキセル（タキソテル（登録商標））、パクリタキセル（タキソール（登録商標））等が挙げられる。

抗生物質抗癌剤としては、例えば、マイトマイシンC（マイトマイシン（登録商標））、ドキシソルピシン（アドリアシン（登録商標））、エピルピシン（エピルピシン塩酸塩（登録商標））、ダウノルピシン（ダウノマイシン（登録商標））、プレオマイシン（プレオ（登録商標））、アクチノマイシンD（コスメゲン（登録商標））、アクラルピシン（アクラシノン（登録商標））、イダルピシン（イダマイシン（登録商標））、ピラルピシン（ピノルピン（登録商標））、ペプロマイシン（ペプレオ（登録商標））、ミトキサントロン（ノバントロン（登録商標））、アムルピシン（カルセド（登録商標））、ジノスタチンスチマラマー（スマンクス（登録商標））、リポソーマルドキシソルピシン（ドキシル（登録商標））等が挙げられる。

10

#### 【0032】

トポイソメラーゼ阻害剤としては、例えば、イリノテカン（カンプト（登録商標））、ノギテカン（ハイカムチン（登録商標））、エトポシド（ベプシド（登録商標））、ソブゾキサソ（ペラゾリン（登録商標））等が挙げられる。

白金製剤としては、例えば、シスプラチン（アイエーコール（登録商標））、ネダプラチン（アクプラ（登録商標））、オキサリプラチン（エルプラット（登録商標））、カルボプラチン（カルボプラチン（登録商標））等が挙げられる。

#### 【0033】

生物製剤としては、例えば、インターフェロン、および、インターロイキン、ウベニメクス（ベスタチン（登録商標））、乾燥BCG（イムノブラダー（登録商標））等が挙げられる。

20

葉酸代謝拮抗剤としては、ホリナート、レボホリナート等が挙げられる。

#### 【0034】

分子標的薬としては、例えば、リツキシマブ（リツキサソ（登録商標））、アレムツズマブ、トラスツズマブ（ハーセプトン（登録商標））、セツキシマブ（アービタックス（登録商標））、パニツムマブ（ベクチピックス（登録商標））、イマチニブ（グリベック（登録商標））、ダサチニブ（スプリセル（登録商標））、ニロチニブ（タシグナ（登録商標））、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、エペロリムス（アフィニトール（登録商標））、テムシロリムス（トリセル（登録商標））、ペバシズマブ（アバスチン（登録商標））、スニチニブリンゴ酸塩（スーテント（登録商標））、ソラフェニブトシル酸塩（ネクサバール（登録商標））、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、ゲムツズマブ・オゾガマイシン（マイロターグ（登録商標））、イブリツモマブチウキセタン（ゼヴァリン（登録商標））、タミパロテン（アムノレイク（登録商標））、トレチノイン（ベサノイド（登録商標））、ラパチニブトシル酸塩水和物（タイケルブ（登録商標））、サリドマイド（サレド（登録商標））、レナリドミド（レブラミド（登録商標））等が挙げられる。ここに特定する分子標的薬以外にも、ヒト上皮性増殖因子受容体2阻害剤、上皮性増殖因子受容体阻害剤、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤、上皮性増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、血管内皮増殖因子受容体2阻害剤（VEGFR-2抗体）等の血管新生を標的にした阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤等の各種キナーゼ阻害剤、サイトカインを標的とした阻害剤、プロテアソーム阻害剤および抗体-抗癌剤複合体等の分子標的薬等も含めることができる。これら阻害剤には抗体も含まれる。

30

40

また、本発明における抗癌剤には、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

#### 【0035】

アルキル化剤として好ましくは、シクロホスファミド、メルファランである。

代謝拮抗剤として好ましくは、フロクスウリジン、カルモフル、カペシタピン、テガフル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、シタラ

50



ピン、フルオロウラシル、メトトレキサート、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミドであり、特に好ましくは、カペシタピンである。

微小管阻害剤として好ましくは、ピンクリスチン、ドセタキセル、パクリタキセルである。

【0036】

抗生物質抗癌剤として好ましくは、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、リボソーマルドキシソルピシンである。

トポイソメラーゼ阻害剤として好ましくは、エトポシドである。

白金製剤として好ましくは、シスプラチン、オキサリプラチンである。

生物製剤として好ましくは、インターロイキン2である。

分子標的薬として好ましくは、トラスツズマブ、スニチニプリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、またはラパチニブトシル酸塩水和物であり、特に好ましくは、スニチニプリンゴ酸塩、またはソラフェニブトシル酸塩である。

本発明において、予防および/または治療の対象となる好ましい抗癌剤は、代謝拮抗剤、および分子標的薬である。

【0037】

2種以上の抗癌剤を組み合わせた併用療法も手足症候群を誘発する。手足症候群を誘発する併用療法としては、例えば、上記の抗癌剤の中から選択される1種以上の抗癌剤を含む併用療法等が挙げられる。具体的には、カペシタピンとレトロゾール(フェマーラ(登録商標))、カペシタピンとラパチニブトシル酸塩水和物、カペシタピンとトラスツズマブ、カペシタピンとオキサリプラチン、カペシタピンとドセタキセル、カペシタピンとシクロホスファミドの組み合わせ等である。

【0038】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを手足症候群の予防および/または治療に用いる場合、その投与経路は、経口投与であっても、また非経口投与であってもよい。非経口投与は、例えば、静脈内投与のように全身投与であっても、また、例えば、経皮投与等のように局所投与であってもよい。好ましくは、経口投与、または局所投与可能な経皮投与である。

【0039】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを上記の投与方法で哺乳動物(例えば、ヒトや非ヒト動物等、好ましくはヒト(患者))へ投与する場合には、それぞれの投与形態に応じた医薬組成物が用いられる。

【0040】

経口投与のために用いる医薬組成物としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤(ハードカプセル、ソフトカプセル)、散剤、顆粒剤等の内服用固形剤や、例えば、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等の内服用液剤が挙げられる。また、錠剤には、舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠、口腔内崩壊錠等が含まれる。

【0041】

内服用固形剤は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグをそのまま、または賦形剤(例えば、ラクトース、ラクトース水和物、マンニトール、D-ソルビトール、グルコース、結晶セルロース、微結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール部分けん化物、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム、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、メチルセルロース、クロスポビドン等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等とともに混合し、常法に従って製剤化することができる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブ

10

20

30

40

50

ロピルメチルセルロース、エチルセルロース、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フタレート、メタアクリル酸コポリマー、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。カプセル剤とする場合には、例えば、ゼラチンやコラーゲン等の蛋白質、例えば、デンプン、アミロース、ポリガラクトロン酸、寒天、カラギナン、アラビアガム、ジェランガム、キサンタンガム、ペクチン、アルギン酸等の多糖類、例えば、ポリ乳酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリグルタミン酸等の生分解性プラスチック、例えば、中鎖脂肪酸のトリグリセリドやジグリセリド等の硬化油脂を主成分とするカプセル皮膜に充填すればよい。

#### 【0042】

内服用液剤は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁、または乳化して製剤化することができる。この液剤にはさらに、例えば、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を添加することもできる。

10

#### 【0043】

動脈内投与、静脈内投与、または局所注射のために用いる医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、および用時溶剤に溶解、または懸濁して用いる固形の注射剤のいずれであってもよい。これらの医薬組成物は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを溶剤に溶解、懸濁、または乳化させて製造される。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等、およびそれらの組み合わせ等が用いられる。さらにこの医薬組成物は、安定化剤、緩衝剤、pH調節剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、界面活性剤、抗酸化剤、消泡剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤等の、例えば、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物事典」(日本医薬品添加剤協会編集)等に記載されているような添加剤を含んでいてもよい。また、点滴投与のために輸液製剤とする場合はこれらの添加剤に加え、電解質類(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム等)、糖類(例えば、グルコース、果糖、ソルビトール、マンニトール、デキストラン等)、蛋白アミノ酸類(例えば、グリシン、アスパラギン酸、リジン等)、ビタミン類(例えば、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンC等)等の一般的に輸液に用いられる成分を用いることができる。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化、または無菌の注射用蒸留水、または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

20

30

#### 【0044】

局所注射のための医薬組成物は、マイクロスフェア注射剤であってもよい。マイクロスフェアの製造方法、使用方法等に関しては、必要に応じて、小石真純監修「マイクロ/ナノ系カプセル・微粒子の開発と応用」(株)シーエムシー出版(2003年)を参照すればよい。また、一般的な生理活性物質の徐放化に関しては、必要に応じて、宮尾興平著「ドラッグ・デリバリー・システムの実際」医薬ジャーナル社(1986年)を参照すればよい。マイクロスフェア注射剤とした前記の医薬組成物は、筋肉内や、好ましくは皮下に注射して、局所でイミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを持続放出することが可能となる。かかるマイクロスフェア注射剤は、所望によって、静脈内、または動脈内に投与することもできる。

40

#### 【0045】

経皮投与に用いられる医薬組成物としては、例えば、液体スプレー剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゾル剤、エアロゾル、パップ剤、プラスチック剤、テープ剤等が挙げられる。これらの組成物には、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、一般的に外用剤に用いられる油性基剤[例えば、植物油(例えば、綿実油、胡麻油、オリーブ油等)、ロウ類(例えば、カルナバワックス、ミツロウ等)、高級炭化水素類(例えば、白色ワセリン、流動パラフィン、プラスチックベース等)、

50

脂肪酸（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸等）、およびそのエステル、高級アルコール類（例えば、セタノール等）、シリコン類（例えば、シリコンフルイド、シリコンゴム等）等]、水溶性基剤 [例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、セルロース誘導体等の溶液、または高分子ハイドロゲル、ポリエチレングリコール（局方マクロゴール）、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール共重合体、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エタノール、グリセリン等]、テープ剤に用いられる粘着剤 [例えば、合成ゴム系粘着剤（例えば、メタアクリル酸エステル共重合体、天然ゴム系粘着剤、合成イソプレン等）、シリコンポリマー系粘着剤等]、フィルム基剤 [例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体、PET、アルミラミネート等]、ゲル基剤 [例えば、乾燥寒天、ゼラチン、水酸化アルミニウム、ケイ酸等]、または油性基剤と水溶性基剤に界面活性剤 [例えば、陰イオン界面活性剤（例えば、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステル、アルコールリン酸エステル等）、陽イオン界面活性剤（例えば、4級アンモニウム塩、複素環アミン等）、両性界面活性剤（例えば、アルキルベタイン、リゾレシチン等）、非イオン界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等）等]等を加えた乳剤性基剤等が用いられる。また、必要に応じて、通常使用される添加剤、例えば、界面活性剤 [例えば、陰イオン界面活性剤（例えば、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステル、アルコールリン酸エステル等）、陽イオン界面活性剤（例えば、4級アンモニウム塩、複素環アミン等）、両性界面活性剤（例えば、アルキルベタイン、リゾレシチン等）、非イオン界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等）等]、増粘剤 [例えば、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース等）、ポリカルボン酸（例えば、ポリアクリル酸、メトキシメチレン無水マレイン酸共重合体等）、非イオン水溶性高分子（例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等）等]、安定化剤 [例えば、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、キレート剤（例えば、EDTA等）等]、pH調整剤 [例えば、リン酸塩緩衝剤、水酸化ナトリウム等]、保存剤 [例えば、パラベン類、アルキル4級アンモニウム塩（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等）等]、吸収促進補助剤 [例えば、脂肪酸およびそのエステル類（例えば、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル等）、リン脂質類（例えば、ホスファチジルコリン等）、テルペン類（例えば、リモネン等）、アザシクロアルカン類（例えば、Azone（商標名、ネルソンリサーチ社）等）等]等を加えることもできる。イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有するこれらの経皮投与用製剤は、前記の各種基剤、粘着剤、またはその他必要に応じて添加される添加物を用いて常法により製造することができる。

#### 【0046】

液体スプレー剤、ローション剤、ゾル剤、またはエアロゾルは、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを、水、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エタノール、グリセリン等の溶媒中に、溶解、または分散させることによって製造することができる。また、所望によって前記の添加剤を加えることもできる。

#### 【0047】

軟膏剤またはクリーム剤は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを、前記水溶性基剤、前記油性基剤および/または水、植物油等の当該技術分野で通常用いられる溶剤と混合し、必要に応じて界面活性剤を加え、乳化処理を施すことによって製造することができる。また、所望によって前記の添加剤を加えることもできる。

#### 【0048】

パップ剤、プラスター剤、またはテープ剤は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグおよび前記粘着剤を含有する溶液（必要であれば前記添

10

20

30

40

50

加剤を含有していてもよい)を前記フィルム基剤上に塗布し、必要に応じて架橋処理や乾燥操作を施すことによって製造することができる。

【0049】

ゲル剤は、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグおよび前記ゲル基剤を含有する溶液(必要であれば前記添加剤を含有していてもよい)を型に流し込み、必要に応じて架橋処理や乾燥操作を施すことによって製造することができる。

【0050】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの投与量は、生体でイミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが、顕著な毒性を示すことなく、手足症候群に対して有効性を示す用量であれば、如何なる用量であっても構わないが、通常、約0.01mg乃至約10mgの範囲で用いられる。なお、前記のように投与方法を変えることにより、望ましい効果を得るために必要な投与量も変化するので、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを投与する際には、その投与方法に応じて適した投与量を選択すればよい。

10

【0051】

イミダフェナシンの投与量の目安としては、例えば、経口投与する場合、その一回あたりの投与量として好ましくは、約0.025mg乃至約0.8mgであり、より好ましくは約0.05mg乃至約0.4mgであり、さらに好ましくは約0.1mg乃至約0.2mgであり、特に好ましくは約0.1mgまたは約0.2mgである。また、例えば、経皮投与する場合、その一回あたりの投与量として好ましくは、約0.05mg乃至約5mgであり、より好ましくは約0.1mg乃至約2mgであり、さらに好ましくは約0.2mg乃至約1mgである。なお、イミダフェナシンの塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを用いる場合、イミダフェナシンの量として上記に示した投与量が好適である。

20

【0052】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを、手足症候群に対する予防および/または治療剤として使用する場合、その投薬期間は、有効性を示す期間であれば、どのような期間でもよい。また所望によって適当な休薬期間をおいて、間歇的に投薬しても構わない。

30

【0053】

本発明の剤における具体的な投薬期間として、例えば、1日乃至5年間、1日乃至1年間、1日乃至6ヶ月間、1日乃至2ヶ月間等が挙げられる。

これらの投薬期間中における1日あたりの投薬回数としては、経口的な投与および静脈内投与の投与形態では、例えば、1回乃至10回が挙げられる。1日あたりの投薬回数として好ましくは、経口的な投与の投与形態では、1回乃至3回であり、より好ましくは1回乃至2回であり、さらに好ましくは2回である。また、経皮投与の投与形態では、投与回数としては、例えば、1日2回、1日1回、または2乃至7日の間に一回が挙げられ、1日1回、または2乃至4日の間に一回が好ましい。

【0054】

40

本発明において、本発明の剤を、手足症候群を発症または再発する前から予防目的で投与しても、手足症候群を発症した後に治療目的で投与しても良い。

本発明において、本発明の剤は、例えば、手足症候群を誘発する抗癌剤の投薬開始と同時に、抗癌剤の投薬を開始する前または抗癌剤の投薬を開始した後のいずれに投与を開始しても良い。例えば、化学療法において抗癌剤等と本発明の剤とを併用することも可能であり、この場合、抗癌剤等の投与量は、癌化学療法に通常使用される治療に有効な量とすればよい。

【0055】

本発明において、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが手足症候群に及ぼす予防および/または治療効果は、例えば、以下の表1、表2、

50

または表3に示す手足症候群の判定基準を用いて評価することができる。表1は、ブルム（Blum）らによって提唱された手足症候群の判定基準であり、ジャーナル・クリニカル・オンコロジー（J. Clin. Oncol.），17巻，485～493頁（1999年）に記載されている。グレード0については特に言及されていないが、症状がない場合はグレード0と理解される。表2は、共通毒性基準第2版（National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 2.0（NCI-CTC v2.0））、表3は有害事象共通用語規定題3版（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0（NCI-CTCAE v3.0））によるものである。表3でもグレード0については特に言及されていないが、症状がない場合はグレード0と理解される。

【0056】

10

【表1】

表 1

グレード	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることのない症状
2	腫脹を伴う有通性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水泡、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

20

該当する症状のグレードが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるグレードを採択する。

【0057】

【表2】

30

表 2

グレード	症状など
0	なし
1	疼痛がない皮膚変化または皮膚炎
2	疼痛を伴う皮膚変化。 機能障害なし
3	疼痛を伴う皮膚変化。 機能障害あり

40

【0058】

【表3】

表 3

グレード	症状など
1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎
2	機能障害のない皮膚の変化または疼痛
3	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化

50

## 【0059】

表1、2、および3の判断基準のいずれにおいても、手足症候群のグレードが2以上になると、抗癌剤の減量、休薬、または投与中止が必要となる場合がある。そのため、手足症候群をグレード1以下で抑えることが、適切な癌治療を継続するために必要である。また、患者の生活の質(QOL)を維持または向上させるためにも、手足症候群をグレード1以下に抑えることが重要である。

## 【0060】

本発明において、治療とは、手足症候群の症状を和らげることを意味する。具体的には、例えば、患者の自覚症状を改善することや、イミダフェナシンを投与する前の段階からグレードを1つ以上下げることであり、好ましくは、グレードを1以下にすることである。

10

## 【0061】

本発明において、予防とは、手足症候群の発症を防ぐこと、または発症しても軽度の症状、例えばグレード1に留めることを意味する。また、予防には、再発の手足症候群に対する発症予防(再発予防)も含まれる。

## 【0062】

本発明において、イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、単剤で使用してもよいし、手足症候群の治療に用いられる他の薬剤、手足症候群のその他の対処法、および/または癌治療で用いられる抗癌剤以外の薬剤と組み合わせて使用してもよい。

20

## 【0063】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを他の薬剤と組み合わせて使用する場合は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤として投与する形態をとってもよい。別々の製剤としての投与には、同時投与および時間差による投与が含まれる。

## 【0064】

手足症候群の治療に用いられる他の薬剤として、例えば、保湿剤、抗生物質、ステロイド外用剤、ステロイド内服薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ビタミンB<sub>6</sub>製剤等が挙げられる。

## 【0065】

保湿剤としては、例えば、尿素含有製剤(例えば、尿素(ウレパール(登録商標))、ケラチナミン(登録商標)、パスタロン(登録商標)等)、ヘパリン類似物質含有製剤(例えば、ヘパリン類似物質(ヒルドイド(登録商標))、ヒルドイドソフト(登録商標)等)、ビタミン含有軟膏(例えば、ビタミンA油(ザーネ(登録商標))、ビタミンEを含有するトコフェロール ビタミンA油(ユベラ(登録商標))等)、グアiazレン含有軟膏(例えば、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(アズレン)等)、白色ワセリン等が挙げられる。

30

## 【0066】

抗生物質としては、例えば、ゲンタマイシン硫酸塩(ゲンタシン(登録商標))、硫酸フラジオマイシン、フシジン酸ナトリウム等が挙げられる。

40

ステロイド外用剤としては、例えば、クロベタゾールプロピオン酸エステル(デルモベート(登録商標))、ジフロラゾン酢酸エステル(ジフラール(登録商標))、モメタゾンフランカルボン酸エステル(フルメタ(登録商標))、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン(アンテベート(登録商標))、フルオシノニド(トプシム(登録商標))、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(リンデロンDP(登録商標))、ジフルブレドナート(マイザー(登録商標))、アムシノニド(ビスダーム(登録商標))、吉草酸ジフルコルトロン(テクスメテン(登録商標))、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン(パンドル(登録商標))、デプロドンプロピオン酸エステル(エクラー(登録商標))、プロピオン酸デキサメタゾン(メサデルム(登録商標))、デキサメタゾン吉草酸エステル(ボアラ(登録商標))、ハルシノニド(アドコルチン(登録商標))、ベタメタゾン吉草酸エステル(ベ

50

トネベート（登録商標）、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（プロパデルム（登録商標））、フルオシノロンアセトニド（フルコート（登録商標））等が挙げられる。

【0067】

ステロイド内服薬としては、例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0068】

非ステロイド性消炎鎮痛剤としては、例えば、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、セレコキシブ等が挙げられる。

ビタミンB<sub>6</sub>製剤としては、例えば、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル（ピリドキサルリン酸エステル水和物（ピドキサル（登録商標）））等が挙げられる。

10

【0069】

本発明において、手足症候群のその他の対処法としては、例えば、手や足を冷たい水に浸す、過度の温度、圧力、摩擦を避ける、やわらかいパッド等を患部に当てる方法、また、爪症状に対する洗浄、ガーゼ保護、テーピング、爪形成術、人工爪、クライオサージェリー等が挙げられる。

【0070】

癌治療で用いられる抗癌剤以外の薬剤としては、例えば、癌の痛みの治療に使用される薬剤および抗癌剤による副作用を軽減させる薬剤等が挙げられる。

【0071】

20

癌の痛みの治療に使用される薬剤としては、例えば、非ステロイド性消炎鎮痛剤、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、リン酸コデイン等が挙げられる。

抗癌剤の副作用を軽減させる薬剤としては、例えば、制吐剤、食欲促進剤、貧血の治療に有用な薬剤、好中球減少症の治療に有用な薬剤、癌化学療法に起因する末梢神経障害に有用な薬剤等が挙げられる。

制吐剤としては、例えば、ニューロキニン1受容体拮抗薬（例えば、アプレピタント、フォサプレピタント・ジメグルミン等）、5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬（例えば、グラニセトロン塩酸塩、塩酸オンダンセトロン、アザセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩等）、抗ドーパミン作動性薬（例えば、メトクロプラミド等）、ステロイド薬（例えば、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン等）、ベンゾジアゼピン系薬剤等が挙げられる。

30

【0072】

食欲促進剤としては、例えば、塩酸リモナーデ、グレリン様作用薬（アナモレリン塩酸塩等）等が挙げられる。

貧血の治療に有用な薬剤としては、例えば、エリスロポエチン製剤（エポエチンアルファ等）等が挙げられる。

好中球減少症の治療に有用な薬剤としては、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）等が挙げられる。

癌化学療法に起因する末梢神経障害に有用な薬剤としては、例えば、PGE<sub>1</sub>製剤（リマプロスト・アルファデックス等）等が挙げられる。

40

【0073】

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと組み合わせて使用する前記の薬剤は例示であって、これらに限定されるものではない。これらの薬剤の投与方法は、特に限定されず、経口投与であっても非経口投与であってもよい。また、これらの薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。これらの薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

【0074】

[毒性]

イミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの毒性は、十

50

分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全である。

【実施例】

【0075】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、症例1～4では、イミダフェナシンとして、ステープラ（登録商標）錠、またはウリトス（登録商標）錠を使用した。

【0076】

実施例1：カペシタピン投与に起因する手足症候群に対するイミダフェナシンの効果（症例1）

カペシタピンの投薬（B法：2400mg/日、2週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。）とレトロゾール2.5mg/日の投薬の併用療法において、手足症候群を発症した再発乳癌患者（女性）に対するイミダフェナシンの効果を検討した。

手足症候群の程度は、上記表1に示した判定基準にて評価し、評価結果を図1に示した。

手足症候群がグレード3となったカペシタピン3コース目終了後から、患者に、イミダフェナシン0.1mgを1日2回経口投与した。

その結果、イミダフェナシンは、投与開始から14日間という短期間で、手足症候群の症状をグレード1にまで改善した。また、その後も次コース開始に伴う手足症候群の悪化を認めることなくグレード1を維持したため、癌化学療法を変更（抗癌剤の減量、スケジュール以外の休薬、または投与中止）せずに、癌治療を継続させることができた。

これらのことから、イミダフェナシンは、カペシタピン、またはカペシタピンとレトロゾールの併用療法に起因する手足症候群に対して、治療効果および予防効果を有することが明らかとなった。

【0077】

実施例2：スニチニブリンゴ酸塩投与に起因する手足症候群に対するイミダフェナシンの効果（症例2）

スニチニブリンゴ酸塩の投薬（スニチニブとして50mg/日、4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。）において、手足症候群を発症した腎臓癌患者（男性）に対するイミダフェナシンの効果を検討した。

手足症候群の程度は、上記表1に示した判定基準にて評価し、評価結果を図2に示した。

手足症候群がグレード3となった2コース目の投薬終了後から、患者に、イミダフェナシン0.1mgを1日2回経口投与した。

その結果、イミダフェナシンは、投与開始から4日間という短期間で、手足症候群の症状をグレード1にまで改善した。その後、皮膚科受診に伴い、保湿剤である尿素軟膏、ヘパリン類似物質軟膏、および抗炎症作用を有するステロイド外用剤であるクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏が処方されたため、イミダフェナシンとの併用を開始したところ、併用8日後には、手足症候群の完治を認めた。さらに、これらの治療を継続した結果、2コース目では4週間のスニチニブリンゴ酸塩の投薬によってグレード3に悪化した手足症候群が、3コース目ではグレード1に留まった。

これらのことから、イミダフェナシンは、スニチニブリンゴ酸塩に起因する手足症候群に対して、治療効果および予防効果を有することが明らかとなった。

【0078】

実施例3：ソラフェニブトシル酸塩投与に起因する手足症候群に対するイミダフェナシンの効果（症例3）

ソラフェニブトシル酸塩（ソラフェニブとして800mg/日）の投薬において、手足症候群を発症した腎臓癌患者（男性）に対するイミダフェナシンの効果を検討した。

手足症候群の程度は、上記表1に示した判定基準にて評価し、評価結果を図3に示した。

10

20

30

40

50



ソラフェニブトシル酸塩の投薬開始直後から、患者には、グレード3の手足症候群が発現したため、抗生物質であるゲンタマイシン硫酸塩軟膏、続いて、保湿剤であるビタミンA油軟膏が処方された。しかしながら、ビタミンA油軟膏を追加して35日が経過しても、手足症候群の症状は不変であった。

そのため、この時点から、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏およびビタミンA油軟膏に加えて、患者に、イミダフェナシン0.1mgの1日2回経口投与を開始した。

その結果、イミダフェナシン投与開始35日後(次の通院時)には、手足症候群の症状はグレード1にまで改善を認めた。ゲンタマイシン硫酸塩軟膏およびビタミンA油軟膏では、改善効果が得られなかったソラフェニブトシル酸塩に起因する手足症候群に対し、イミダフェナシンの追加処方では改善効果を示したことから、本効果が、イミダフェナシンによるものであることは明らかである。さらに、手足症候群の症状改善に伴い、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏およびビタミンA油軟膏から、保湿剤であるヘパリン類似物質クリームに併用薬を切り替え、イミダフェナシンの経口投与を継続した。その結果、22日後には、手足症候群の完治を認めた。また、完治後もイミダフェナシンと保湿剤の薬剤投与を継続することで、手足症候群の再発を防ぐことができた。

これらのことから、イミダフェナシンは、ソラフェニブトシル酸塩に起因する手足症候群に対して、治療効果および予防効果を有することが明らかとなった。

#### 【0079】

実施例4：ソラフェニブトシル酸塩投与に起因する手足症候群に対するイミダフェナシンの効果(症例4)

ソラフェニブトシル酸塩の投薬において、手足症候群を発症した腎臓癌患者(女性)に対するイミダフェナシンの効果を検討した。

手足症候群の程度は、上記表1に示した判定基準にて評価し、評価結果を図4に示した。

患者に、ソラフェニブトシル酸塩(ソラフェニブとして800mg/日)の投薬を開始したところ、投薬開始21日後にグレード2の手足症候群が発現したため、休薬を行った。休薬開始から28日目に、手足症候群がグレード1に回復したため、ソラフェニブトシル酸塩の用量を段階的に増量する方法(ソラフェニブとして200mg/日からスタート)で治療を再開した。その後、再び手足症候群が発現し、ソラフェニブとして800mg/日の用量では、手足症候群はグレード3にまで悪化した。そのため、保湿剤である尿素軟膏の処方を行い、続いてソラフェニブトシル酸塩の減量(ソラフェニブとして400mg/日)を行ったが、減量後50日目においても、症状の改善は見られなかった。

この時点から、尿素軟膏に加えて、患者に、イミダフェナシン0.1mgの1日2回経口投与を開始した。

その結果、イミダフェナシン投与により、手足症候群は段階的に改善され、投与開始42日後には、手足症候群はグレード1にまで改善した。尿素軟膏およびソラフェニブトシル酸塩の減量では、改善効果が得られなかったソラフェニブトシル酸塩に起因する手足症候群に対し、イミダフェナシンの追加処方では改善効果を示したことから、本効果が、イミダフェナシンによるものであることは明らかである。また、その後も手足症候群の症状は、グレード1で維持されていた。

これらのことから、イミダフェナシンは、ソラフェニブトシル酸塩に起因する手足症候群に対して、治療効果および予防効果を有することが明らかとなった。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0080】

本発明で開示するイミダフェナシン、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する手足症候群の予防および/または治療剤は、手足症候群の患者に対し、安全に投与することができ、かつ優れた予防および/または治療効果を示すことから、医薬として実により有用である。これまで、手足症候群に対処するため、抗癌剤の減量や中断、または投与中止を余儀なくされていたが、本発明の剤を用いれば、適切な癌治療を継続することが可能となり、さらに、手足症候群が改善されることにより、患者の生活の質(QO

10

20

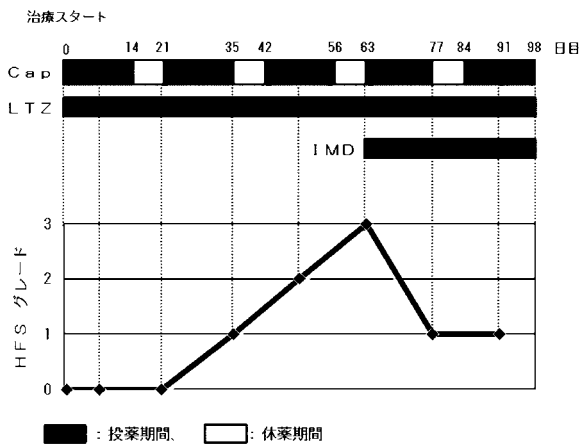
30

40

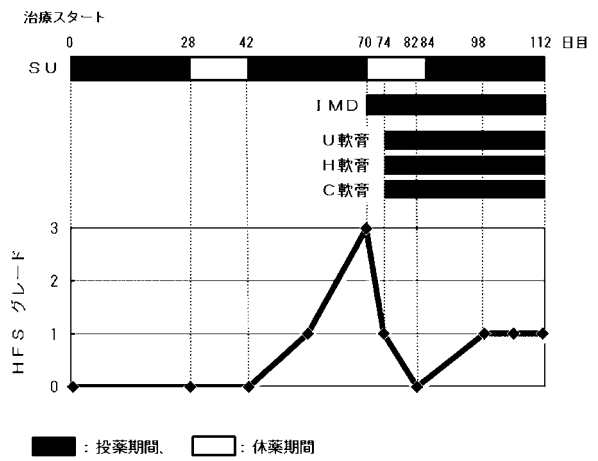
50

L) も向上する。

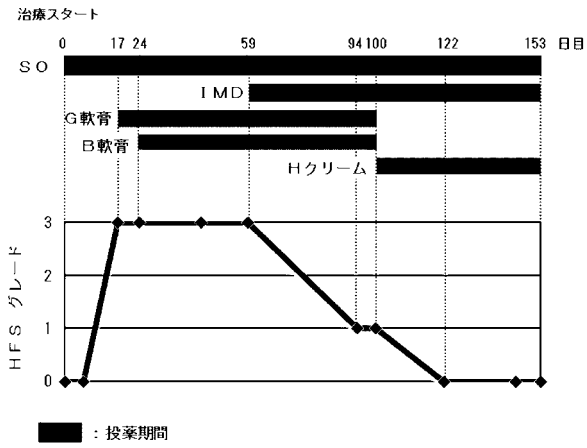
【図 1】



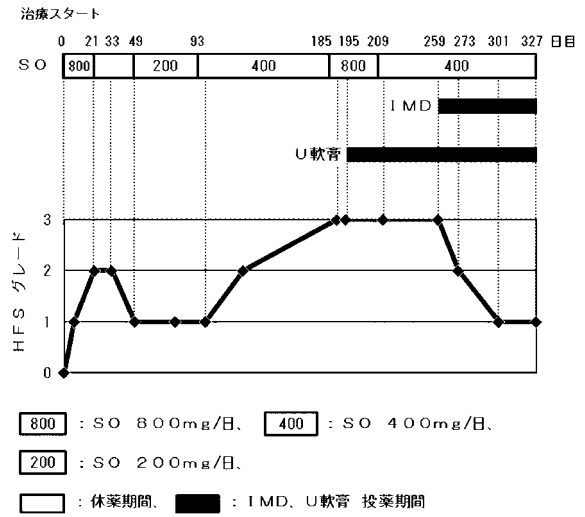
【図 2】



【図3】



【図4】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 石坂 和博

神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3 帝京大学医学部附属溝口病院内

(72)発明者 野水 整

福島県郡山市久留米四丁目144-2

(72)発明者 北尾 彩

大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開2010-018564(JP,A)

特表2008-506674(JP,A)

特表2009-542581(JP,A)

The Journal of Investigative Dermatology, 1974年, vol.62, no.5, p.510-513

HEALD,R.C., Anticholinergic drugs as antiperspirants, American Perfumer and Cosmetics, 1966年, Vol.81, No.10, p.95-8

M. L. HENSLEY, et al, Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic O, Gynecologic Oncology, 2009年, vol.115, p.460-465

T. AHMAD and T. EISEN, Kinase Inhibition with BAY 43-9006 in Renal Cell Carcinoma, Clinical Cancer Research, 2004年, vol.10, p.6388S-6392S

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 4

A 6 1 K 3 1 / 4 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 8

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 9 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

B I O S I S ( S T N )

C A p l u s ( S T N )

E M B A S E ( S T N )

M E D L I N E ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )