

明 細 書

発明の名称：

化学療法誘発末梢神経障害の治療又は予防のための医薬

技術分野

[0001] 本発明は、アルカリ性化剤を含む新規医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、アルカリ性化剤を含む、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医薬組成物に関する。

本願は、2023年2月24日に、日本に出願された特願2023-027461号、及び2023年10月30日に、日本に出願された特願2023-185444号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] がんの化学療法によって、例えば、四肢に感覚鈍麻、又は感覚異常が出現する場合がある。これらは、末梢神経障害によって起こる症状であり、四肢の末梢ほど強く出現する傾向にある。抗がん薬に伴う末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy:本明細書では、CIPNと略す場合がある)の症状は、気持ち悪い異常感覚から日常生活に支障をきたすこともあり、重篤な状態では、歩行や衣服の着脱ができなることもある。CIPNは、抗がん薬の休薬により速やかに回復する一過性のものは少なく、その改善には、月又は年単位を要し、生涯何らかの障害が残ることも稀ではない。

[0003] CIPNは古くから知られている有害事象であるにもかかわらず、その詳細な機序等は不明な点も多く有効な治療方法が確立されていないのが実情である。治療には様々な薬物が用いられているが、十分な効果が得られていない。CIPNは、がんの化学療法の継続の妨げとなる重要な有害事象であり、その予防や治療によりがん治療の成績向上のみならず、患者のQOLの向上にも寄与し得るが、その対策としては、CIPNの原因となっている化学療法剤の投薬中止に頼らざるを得ないのが実情である（非特許文献1）。

[0004] CIPNを症候学的に分類すると、感覚神経障害、運動神経障害(numbness)、

チクチク感(tingling)、又は疼痛(pain)などと表現される。また、強い痛みは、電撃痛(shooting pain)又は灼熱痛(burning pain)と表記することもある。これらの関係性については、運動神経障害及びチクチク感は、必ずしも強い痛みを呈さないが、強い痛みを呈した患者は、ほぼ全員が運動神経障害又はチクチク感を伴うとの報告がある。CIPNの運動神経障害は、四肢遠位部優位の筋萎縮と筋力の低下、又は弛緩性麻痺を呈する。また、四肢の腱反射の低下や消失が認められ、それらは四肢の遠位にいくほど顕著となる。CIPNの自律神経障害によって、血圧、腸管運動、又は不随意筋に障害が発生し、症状として、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスなどが認められることがある。

[0005] CIPNの予防として、神経毒性予防効果を期待したカルシウム又はマグネシウムの投与が行われる場合があるが、その効果について明確なエビデンスは得られていない。しびれ又は疼痛に対する治療薬として、牛車腎気丸、ビタミンB12製剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、プレガバリン、ガバペンチン、又はオピオイドの投与が行われることがあるが、いずれも、その有効性が明らかでなく、投与が推奨されるだけのエビデンスがない（非特許文献1）。ガイドラインにおいて唯一その有効性に中程度のエビデンスが得られているのがデュロキセチンである（非特許文献2）。

しかしながら、デュロキセチンも投与開始から早期に有害事象による投薬中止がしばしば発生することが知られている（非特許文献3）。

[0006] 一方、一部のクエン酸製剤又は炭酸水素ナトリウム等のアルカリ性化剤は、代表的な生活習慣病の1つである高尿酸血症又は痛風に有効であることが知られている。また、アルカリ性化剤の投与によって、酸性尿をアルカリ性へと傾けることにより、尿路結石の生成を抑制できることが知られている。また、早期のCKD患者にアルカリ性化剤を投与することによって、腎障害の進行を抑制すること、及び尿毒症物質の血中濃度を低下させることが知られている（特許文献1及び2）。さらに、クエン酸製剤については、糖尿病性腎症において、腎繊維化を抑制することが知られている（特許文献3）。

しかしながら、アルカリ性化剤が化学療法誘発末梢神経障害の予防又は治療に有効であることは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2018/193648号

特許文献2：国際公開第2018/193752号

特許文献3：国際公開第2020/080451号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き

非特許文献2：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 改訂第2版

非特許文献3：がん患者におけるデュロキセチンによる 有害事象のリスク因子の検討

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の1つの課題は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防に有用な医薬を提供することである。

本発明の他の1つの課題は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬から構成される、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用の組み合わせ製剤を提供することである。

本発明の他の1つの課題は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物を提供することである。

本発明の他の1つの課題は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用の薬学的キットを提供することである。

本発明の他の1つの課題は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防方法を提供することである。

本発明の他の1つの課題は、末梢神経障害の発現が抑制された、がんの治療方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討を行ったところ、特定のアルカリ性化剤が、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防に有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は以下の側面を有する。

(1) アルカリ性化剤を含む、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医薬組成物。

(2) 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、(1)に記載の医薬組成物。

(3) 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(4) 末梢神経障害性疼痛が、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)である、(3)に記載の医薬組成物。

(5) 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(6) 末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、(5)に記載の医薬組成物。

(7) 感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、(6)に記載の医薬組成物。

(8) 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(9) 自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、(8)に記載の医薬組成物。

(10) 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、四肢に症状が発現

する末梢神経障害である、(1)～(9)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[0012] (11) アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、(1)～(10)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(12) アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、(1)～(11)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(13) アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、(1)～(12)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(14) アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、(1)～(13)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

[0013] (15) 医薬組成物が錠剤である、(1)～(14)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(16) アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、(1)～(10)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(17) 化学療法薬が、がんの化学療法薬である、(1)～(16)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(18) がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、(17)に記載の医薬組成物。

(19) 殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELピン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、(18)に記載の医薬組成物。

(20) 分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデブ

シン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ
ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレク
チニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブからなる群より
選択される少なくとも1つの抗がん薬である、(18)に記載の医薬組成物
。

(21) 免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、ア
テゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つの抗
がん薬である、(18)に記載の医薬組成物。

(22) その他の抗がん薬が、シタラピン、イホスファミド、ネダプラチン
、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミドからなる群より選択される
少なくとも1つの抗がん薬である、(18)に記載の医薬組成物。

(23) がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリ
プラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん
薬である、(17)に記載の医薬組成物。

(24) がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンである
、(23)に記載の医薬組成物。

[0014] (25) がんの治療において、同時に、別々に、又は順次に投与するための
組み合わせ製剤であって、

前記組み合わせ製剤は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の少なくと
も2つの別個の製剤を含み、末梢神経障害の発現が抑制された組み合わせ製
剤。

(26) アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現
が抑制された抗がん用医薬組成物。

(27) 第1のコンパートメントにアルカリ性化剤を含み、第2のコンパー
トメントにがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん
用の薬学的キット。

発明の効果

[0015] 本発明が提供する、医薬組成物、組み合わせ製剤、及び薬学的キットによ

り、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防が可能である。また、本発明が提供する、医薬組成物、組み合わせ製剤、及び薬学的キットにより、化学療法薬、特にがんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が抑制されたがんの治療が可能である。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、機械的アロディニア及び冷ジセステジアについて、オキサリプラチンの投与開始からの日数と疼痛スコアとの関係を示している。

[図2]オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、オキサリプラチンの投与開始から10日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、オキサリプラチンの投与開始から3日目の冷ジセステジアに関する各被験群の疼痛スコア、及びオキサリプラチンの投与開始から10日目の各被験群の体重を示している。

[図3]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始からの日数と体重との関係、及びパクリタキセルの投与開始からの日数と機械的アロディニアに関する疼痛スコアとの関係を示している。

[図4]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始から14日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、及びパクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群の体重を示している。

[図5]ボルデゾミブ誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、ボルデゾミブの投与開始からの日数と体重との関係、及びボルデゾミブの投与開始からの日数と機械的アロディニアに関する疼痛スコアとの関係を示している。

[図6]ボルデゾミブ誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、ボルデゾミブの投与開始から12日目の機械的ア

ロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、及びボルデゾミブの投与開始から12日目の各被験群の体重を示している。

[図7]ビンクリスチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、ビンクリスチンの投与開始からの日数と体重との関係、及びビンクリスチンの投与開始からの日数と機械的アロディニアに関する疼痛スコアとの関係を示している。

[図8]ビンクリスチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、ビンクリスチンの投与開始から14日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、及びビンクリスチンの投与開始から14日目の各被験群の体重を示している。

[図9]パクリタキセル誘発ラット神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始からの日数と50%逃避閾値との関係を示している。

[図10]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始から13日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコアを示している。

[図11]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群におけるニューロン毎の自発発火頻度、及びパクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群におけるニューロン毎のvFF誘発発火頻度を示している。

[図12]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群における個体毎の自発発火頻度、及びパクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群における個体毎のvFF誘発発火頻度を示している。

[図13]オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、オキサリプラチンの投与開始からの日数と体重との関係、及びオキサリプラチンの投与開始からの日数と機械的アロデ

ィニアに関する疼痛スコアとの関係を示している。

[図14]オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、オキサリプラチンの投与開始から10日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、及びオキサリプラチンの投与開始から10日目の各被験群の体重を示している。

[図15]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始からの日数と体重との関係、及びパクリタキセルの投与開始からの日数と機械的アロディニアに関する疼痛スコアとの関係を示している。

[図16]パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の効果を表した図であり、パクリタキセルの投与開始から14日目の機械的アロディニアに関する各被験群の疼痛スコア、及びパクリタキセルの投与開始から14日目の各被験群の体重を示している。

発明を実施するための形態

[0017] 1. 医薬組成物

<化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医薬組成物>

本発明が提供する、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医薬組成物は、有効成分として、アルカリ性化剤を含むことができる。

「有効成分として、アルカリ性化剤を含む」とは、前記医薬組成物において、アルカリ性化剤が主成分であるか、又はアルカリ性化剤が、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防の実質的な活性成分として機能し、前記治療又は予防のための有効量を含むことを意味する。

[0018] アルカリ性化剤とは、哺乳動物（特にヒト）の体液、例えば、血液又は尿の HCO_3^- 濃度やpHを高める能力を有する薬剤である。アルカリ性化剤の例としては、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物、及び炭酸水素ナトリウム（重曹）が挙げられる。クエン酸の薬学

的に許容可能な塩の例としては、クエン酸アルカリ金属塩が挙げられる。クエン酸アルカリ金属塩の例としては、クエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウムが挙げられ、それぞれ安定なクエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 等の水和物であってもよい。

本発明が提供する医薬組成物に含まれる、好ましいアルカリ性化剤の例としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物が挙げられ、例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合物であってもよい。クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、クエン酸カリウムの一水和物とクエン酸ナトリウムの二水和物のモル比を、クエン酸カリウムの一水和物 1 に対してクエン酸ナトリウムの二水和物を 0.01~100 とすることができる。クエン酸カリウム（例えば、クエン酸カリウムの一水和物）とクエン酸ナトリウム（例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物）のモル比は当業者が適宜設定でき、例えば、0.85 : 1.15 ~ 1.15 : 0.85、0.90 : 1.10 ~ 1.10 : 0.90、0.95 : 1.05 ~ 1.05 : 0.95、又は 0.99 : 1.01 ~ 1.01 : 0.99 としてもよく、1 : 1 が好ましい。

[0019] また、本発明が提供する医薬組成物に含まれる有効成分の他の例には、クエン酸ナトリウム又はその水和物が挙げられ、例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) であってもよい。

また、本発明が提供する医薬組成物に含まれる有効成分の他の例には、クエン酸カリウム又はその水和物が挙げられ、例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) であってもよい。

1 つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤は、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含んでいてもよい。

1つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤は、クエン酸ナトリウム若しくはその水和物とクエン酸（例えば、無水クエン酸）の混合物、又は、クエン酸カリウム若しくはその水和物とクエン酸（例えば、無水クエン酸）の混合物を含んでいてもよい。

1つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤は、クエン酸カリウム又はその水和物、クエン酸ナトリウム又はその水和物及びクエン酸（例えば、無水クエン酸）の混合物であってもよい。その場合、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、クエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウムの混合比（モル比）は、当業者が適宜設定でき、例えば、1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3、1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1又は1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05としてもよく、1 : 2 : 2が好ましい。

1つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤は、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$)、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 及び無水クエン酸の混合物であってもよい。その場合、無水クエン酸、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合比（モル比）は、当業者が適宜設定でき、例えば、1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3、1 : 1.9 ~ 2.1 : 1.9 ~ 2.1又は1 : 1.95 ~ 2.05 : 1.95 ~ 2.05としてもよく、1 : 2 : 2が好ましい。

1つの実施態様において、本発明の医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤は、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物のみから構成されていてもよい。

本明細書において、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物（例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及び、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$)）の重量について言及する時は、その重量は乾燥重量であり得る。

[0020] 1つの実施態様において、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の

治療又は予防とは、化学療法薬によって誘発される、末梢神経の器質的な障害の治療又は予防であり得る。

別の実施態様において、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防とは、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する症状、例えば、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症の治療又は予防であり得る。

1つの実施態様において、前記「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症であり得る。

別の実施態様において、前記「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛であり得る。

また別の実施態様において、前記「末梢神経障害性疼痛」は、電撃痛、灼熱痛、痛み（ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く）、又はチクチク感であり得る。

[0021] 1つの実施態様において、前記「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常等の感覚障害であり得る。前記感覚過敏は、アロディニアを含む概念であり、機械的刺激に起因する機械的アロディニアを含む概念である。また、前記感覚異常は、ジセステジア及びパレステジアを含む概念であり、冷刺激に起因する冷ジセステジアを含む概念である。また、感覚障害及び／又は運動障害の1つの側面は、「しびれ」である。したがって、本発明が提供する医薬組成物は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因するしびれの治療又は予防用の医薬組成物であり得る。

[0022] 1つの実施態様において、前記「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」は、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する自律神経障害であり得る。前記自律神経障害に起因する典型的な症状としては、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウス等が挙げられる。

1つの実施態様において、前記「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」は、哺乳動物（特にヒト）において、四肢に症状が発現することがあり、特に四肢の末梢に症状が発現し得る。

[0023] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、治療又は予防され得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症が、治療又は予防され得る。

本明細書において、末梢神経障害に起因する疼痛を、末梢神経障害性疼痛と称する場合がある。

本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物によって治療又は予防され得る、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の種類及び程度は特に限定されないが、典型的には、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)と称される疼痛が治療又は予防され得る。

本明細書において、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する感覚障害は、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常を含む概念である。また、前記感覚過敏は、アロディニアを含み、前記感覚異常は、ジセステジア及びパレステジアを含む概念である。したがって、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に起因する、アロディニア、ジセステジア及びパレステジアを含む、感覚鈍麻、感覚過敏及び感覚異常等の感覚障害が治療又は予防され得る。

[0024] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウス等の、化学療法薬によって誘発される自律神経障

害に起因する症状が治療又は予防され得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、哺乳動物（特にヒト）において、四肢に発現する症状、特に四肢の末梢に発現する症状が治療又は予防され得る。

[0025] 本明細書において、「化学療法薬」としては、末梢神経障害を誘発し得るものである限り、特に限定されないが、例えば、「がんの化学療法薬」であり得る。また、「がんの化学療法薬」としては、末梢神経障害を誘発し得るものである限り、特に限定されない。

当該技術分野において、以下に例示するがんの化学療法薬が末梢神経障害を誘発する傾向があることが知られている。

パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビン等の殺細胞性の抗がん薬。

ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブ等の分子標的型の抗がん薬。

ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブ等の免疫治療薬。

シタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミド等のその他の抗がん薬。

ここで、「殺細胞性の抗がん薬」、「分子標的型の抗がん薬」、「免疫治療薬」、及び「その他の抗がん薬」の表記は、上記のがんの化学療法薬を整理する上で便宜上用いたものであり、かかる表記によって、各クラスに属する種が制限されるものではない。

[0026] したがって、本明細書において、「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害」とは、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン

、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビン等の殺細胞性の抗がん薬；ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブ等の分子標的型の抗がん薬；ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブ等の免疫治療薬；並びにシタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミド等のその他の抗がん薬からなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬によって誘発される末梢神経障害であり得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、上記に例示したがんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬によって誘発される末梢神経障害が、治療又は予防され得る。

[0027] 別の実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬によって誘発される末梢神経障害が、治療又は予防され得る。

また別の実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、パクリタキセル又はオキサリプラチンによって誘発される末梢神経障害が、治療又は予防され得る。

また別の実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、ボルテゾミブ又はビンクリスチンによって誘発される末梢神経障害が、治療又は予防され得る。

[0028] 本明細書において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為若しくは手段を含み、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化を「抑制」すること、及びそのための行為若しくは手段を含み、また、「改善

」を含む概念である。

1つの実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為若しくは手段である。別の実施態様において、「治療」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させることである。

1つの実施態様において、「治療」とは、前記がんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬の治療の一環としての本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与を含む。

1つの実施態様において、「治療」とは、前記がんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬の投与前から本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与を開始することによって、前記がんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬の投与によって発症する、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為若しくは手段を含んでもよく、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化を「抑制」すること、及びそのための行為若しくは手段を含んでもよく、また、「改善」を含む概念を含んでもよい。

1つの実施態様において、前記がんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬の投与前から本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与を開始する場合、前記がんの化学療法薬、すなわち、抗がん薬の投与の10日前～1日前、7日前～1日前、又は3日前～1日前に投与を開始し得る。

[0029] 本明細書において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速若しくは低減させること、及びそのための行為若しくは手段を含み、また、前記症状、状態又は疾患を改善すること、又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。ここで、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を、「健常な」又は「正常な」状態に近づけること又はそのための行為若しくは手段を含み、及び「健常な」又は「正常

な」状態にすること又はそのための行為若しくは手段を含む概念である。したがって、1つの実施態様において、「改善」とは、「病的な」又は「異常な」症状又は状態の指標となる数値が、前記「改善」に従って、小さくなるか、又は大きくなって、正常な値に近づくか、又は正常な値となることを含む。前記「症状、状態又は疾患の悪化又は進行」は、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の悪化又は進行、及び「健常な」又は「正常な」状態から、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患への悪化又は進行を含む。1つの実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速若しくは低減させること、又はそのための行為若しくは手段である。別の実施態様において、「抑制」とは、症状、状態又は疾患の悪化又は進行を、停止又は減速若しくは低減させることである。

本明細書において、「健常」とは、急性若しくは慢性の疾患又は障害がない状態を表し、「正常」とは、健常な対象が、通常発現する状態にあることを表す。

[0030] 本明細書において、「予防」とは、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の発症を未然に防止すること、及びそのための行為若しくは手段を含む概念である。したがって、「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患の発症（発現ともいう）がない状態において、これらを「抑制」することは、「予防」の概念を含み得るものである。

[0031] ここで、前記症状、状態又は疾患は、本発明が提供する医薬組成物の投与前と投与後で比較されるか、又は本発明が提供する医薬組成物を投与したときと、コントロール若しくはプラセボを投与したときが比較される。

したがって、例えば、「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の治療」とは、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛を、消失、完治、治癒又は寛解させること、及びそのための行為若しくは手段を含み、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛を抑制すること、及びそのための行為若しくは手段を含み、また、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛を改善することを含む概念である。別の側面として、

本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与前の化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の症状又は状態と比較して、投与後の前記疼痛の症状又は状態が抑制されることを含み、又は、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物の投与により、プラセボ投与若しくはコントロールと比較して前記疼痛の症状又は状態が抑制されることを含む概念である。

また、例えば、「化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の予防」とは、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の発症を未然に防止すること、及びそのための行為若しくは手段を含む概念であり、前記疼痛の発症前に、前記疼痛の発症を抑制すること、及びそのための行為若しくは手段を含む概念である。別の側面として、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害性疼痛の発症前に、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物を投与したとき、前記疼痛が発症したとしても、プラセボ投与若しくはコントロールと比較して前記疼痛の症状又は状態が抑制されるのであれば、かかる現象は予防の範囲に含まれ得る。

上記の「抑制」の効果については、「疼痛」の場合、プラセボ投与又はコントロールと比較して、後述の「疼痛スコア」に基づき評価することができる。

上記の「疼痛」を、既に説明した、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の症状又は状態に置き換えることにより、治療及び予防の概念を理解することができる。効果の評価については、「疼痛スコア」に替えて適切な指標を適用し得る。

[0032] 本明細書において、[A、B及び／又はC]という表現は、「A、B及びCからなる群より少なくとも1つ選択される」ことを表す。

[0033] 本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は、ヒト又はその他の哺乳動物に経口又は非経口で投与され、非経口投与の例には、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、関節内投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、直腸投与、髄腔内投与、腹腔内投与、局所投与が挙げられる。

。

[0034] 本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；又は炭酸水素ナトリウムを、そのまま、又は薬学的に許容される担体、例えば、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP））、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水）、及び必要な場合はその他の添加剤（例えば、pH調整剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤）と混合して調製されてもよく、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の製剤であり得る。例えば、錠剤とするには、クエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；又は炭酸水素ナトリウムを、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP））、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）等と混合して製剤化してもよい。

本発明に係る錠剤について、以下に、より詳細に説明する。

[0035] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は錠剤である。本発明が提供する錠剤は、有効成分（例えば、クエン酸カリウム又はその水和物；クエン酸ナトリウム又はその水和物；又はクエン酸カリウムの一水和物及びクエン酸ナトリウムの二水和物の混合物；又は炭酸水素ナトリウム）の他、製薬分野において慣用の、薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。このような添加剤の例としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、矯味剤、滑沢剤、pH調整剤、界面活性

剤、安定化剤及び香料が挙げられる。

本発明が提供する錠剤における有効成分の含量は、錠剤に対し10～95重量%、好ましくは30～90重量%であってもよく、より好ましくは60～85重量%であってもよい。

[0036] 本発明が提供する錠剤に使用され得る賦形剤の例には、乳糖（例えば、乳糖水和物、無水乳糖）、グルコース、ショ糖、果糖、マルトース等の糖類、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、D-マンニトール等の糖アルコール類、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプン）、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウム及びエチルセルロースが挙げられ、特に結晶セルロースが好ましい。

本発明が提供する錠剤における賦形剤の含量は、錠剤に対し1～95重量%、好ましくは1～80重量%であってもよく、より好ましくは3～80重量%、更に好ましくは3～20重量%であってもよい。

[0037] 本発明が提供する錠剤に使用され得る結合剤の例には、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、ポリビニルピロリドン、デキストリン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール、アルファー化デンプン（例えば、部分アルファー化デンプン）、寒天及びゼラチンが挙げられ、特にヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

本発明が提供する錠剤における結合剤の含量は、錠剤に対し0.1～30重量%、好ましくは0.1～10重量%であってもよく、より好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

[0038] 本発明が提供する錠剤に使用され得る崩壊剤の例には、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、デンプン

(例えば、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン) 及びカルメロースが挙げられ、特に部分アルファ化デンプンが好ましい。

本発明が提供する錠剤における崩壊剤の含量は、錠剤に対し 0.3～20 重量%、好ましくは 1～10 重量%であってもよく、より好ましくは 3～10 重量%であってもよい。

[0039] 本発明が提供する錠剤に使用され得る流動化剤の例には、軽質無水ケイ酸、タルク及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

本発明が提供する錠剤における流動化剤の含量は、錠剤に対し 0.03～3 重量%、好ましくは 0.1～3 重量%であってもよく、より好ましくは 0.3～3 重量%であってもよい。

[0040] 本発明が提供する錠剤に使用され得る矯味剤の例には、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸等の酸味料（ただし、前記矯味剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム（登録商標）、ステビア、ソーマチン及びスクラロース等の甘味料が挙げられる。

本発明が提供する錠剤における矯味剤の含量は、錠剤に対し 0.03～3 重量%、好ましくは 0.1～3 重量%であってもよく、より好ましくは 0.3～3 重量%であってもよい。

[0041] 本発明が提供する錠剤に使用され得る滑沢剤の例には、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、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、カルナウバロウ、マクロゴール及びフマル酸ステアリルナトリウムが挙げられ、特にステアリン酸マグネシウムが好ましい。

本発明が提供する錠剤における滑沢剤の含量は、錠剤に対し 0.1～30 重量%、好ましくは 0.3～10 重量%であってもよく、より好ましくは 1～3 重量%であってもよい。

[0042] 本発明が提供する錠剤に使用され得る pH 調整剤の例には、クエン酸、リ

ン酸塩（例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム）、炭酸塩（例えば、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム）、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩及びアミノ酸塩（ただし、前記pH調整剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）が挙げられる。

本発明が提供する錠剤におけるpH調整剤の含量は、錠剤に対し0.1～30重量%、好ましくは0.3～10重量%であってもよく、より好ましくは1～5重量%であってもよい。

[0043] 本発明が提供する錠剤に使用され得る界面活性剤の例には、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシル、マクロゴール及びポロキサマーが挙げられる。

本発明が提供する錠剤における界面活性剤の含量は、錠剤に対し0.01～3重量%、好ましくは0.03～1重量%であってもよく、より好ましくは0.03～0.5重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得る安定化剤の例には、クエン酸（例えば、無水クエン酸）、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、エデト酸ナトリウム、トコフェロール（ただし、前記安定化剤は、本発明に係る有効成分に含まれない）が挙げられ、特に無水クエン酸が好ましい。

本発明が提供する錠剤における安定化剤の含量は、錠剤に対し0.01～30重量%、好ましくは0.1～30重量%であってもよく、より好ましくは1～20重量%であってもよい。

[0044] 本発明が提供する錠剤に使用され得る香料の例には、レモン、オレンジ、グレープフルーツ等の柑橘系香料、ペパーミント、スペアミント及びメントールが挙げられ、錠剤中に適量（例えば、錠剤に対し、0.01～1重量%、より好ましくは0.01～0.1重量%）含有することができる。

本発明が提供する錠剤における、有効成分及び薬学的に許容される添加剤の合計含量は、錠剤に対し100重量%を超えない。

[0045] 本発明が提供する錠剤は、上記の成分を含有し、コーティング層を施さない素錠とすることもできるし、コーティング層を施したフィルムコーティング錠とすることもできる。コーティング層の含量は、当業者が適宜設定できるが、例えば、素錠に対して、0.1～10重量%であってもよい。コーティング層には、コーティング基剤の他、可塑剤、着色剤や光沢化剤等を適宜含めることができる。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング基剤の例には、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、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸コポリマー及びポリビニルピロリドンが挙げられ、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。本発明が提供する錠剤におけるコーティング基剤の含量は、錠剤に対し0.01～10重量%、好ましくは0.3～3重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング可塑剤の例には、クエン酸トリエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリアセチン、グリセリン、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール（例えば、マクロゴール6000）が挙げられ、特にマクロゴール6000が好ましい。本発明が提供する錠剤におけるコーティング可塑剤の含量は、錠剤に対し0.01～1重量%、好ましくは0.03～3重量%であってもよい。

[0046] 本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング着色剤の例には、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用青色2号及び食用青色2号アルミニウムレーキが挙げられる。本発明が提供する錠剤におけるコーティング着色剤の含量は、錠剤に対し0.01～1重量%、好ましくは0.03～3重量%であってもよい。

本発明が提供する錠剤に使用され得るコーティング光沢化剤の例には、カルナウバロウが挙げられる。本発明が提供する錠剤におけるコーティング光沢化剤の含量は、錠剤に対し0.0001～0.1重量%、好ましくは0.001～0.01重量%であってもよい。

[0047] 本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は、

製薬分野において公知の方法により製造することができる。例えば、錠剤とする場合、製造方法には、有効成分（例えば、クエン酸カリウム又はその水和物；クエン酸ナトリウム又はその水和物；クエン酸カリウムの一水和物及びクエン酸ナトリウムの二水和物の混合物；又は炭酸水素ナトリウム）と添加物を混合する混合工程、造粒工程、打錠工程及び／又はコーティング工程を含み得る。

[0048] 混合工程は、有効成分と賦形剤、安定化剤、崩壊剤及び／又は結合剤等の添加物を混合する工程を含み得る。また、打錠工程の前に、有効成分と添加剤を含む混合物を、滑沢剤、矯味剤及び／又は香料と混合する工程を更に含み得る。混合は、V型混合機、W型混合機、コンテナミキサー、タンブラー混合機、攪拌混合機等を用いて行うことができる。

[0049] 造粒工程は、製薬分野において公知の造粒方法により行うことができる。造粒方法の例には、乾式造粒法、湿式造粒法、流動層造粒法が挙げられる。

1つの実施態様として、混合工程で得られた混合物や造粒工程で得られた造粒物は、適宜粉碎及び／又は篩分けすることにより、所望の粒子径を有する混合物や造粒物とされ得る。粉碎は、例えば、ボールミル、ジェットミル、ハンマーミル等の製薬分野において公知の粉碎機で行うことができる。篩分けは、16 mesh篩（目開き1000 μm ）～32 mesh篩（目開き500 μm ）等を用いて行うことができる。

[0050] 打錠工程は、製薬分野において公知の打錠方法により行うことができる。打錠方法の例には、直接打錠法、乾式打錠法、湿式打錠法、外部滑沢打錠法が挙げられる。例えば、単発式打錠機やロータリー式打錠機等の製薬分野において公知の打錠機を用いて、上記の工程で得られた混合物や造粒物を打錠することができる。単発式打錠機、ロータリー式打錠機等を用いる場合は、1 kN～30 kNの打錠圧を採用することができる。

[0051] コーティング工程は、製薬分野において公知の方法により行うことができる。例えば、コーティング基剤と、可塑剤、着色剤や光沢化剤等を適宜含めたコーティング液を素錠の外側にスプレーコーティングすることにより行う

ことができる。

[0052] 1つの実施態様において、本発明が提供する錠剤は、有効成分、賦形剤（例えば、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース及び／又はブドウ糖）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン及び／又はポリビニルピロリドン（PVP））、安定化剤（例えば、無水クエン酸）、崩壊剤（例えば、デンプン（例えば、部分アルファ化デンプン）及び／又はカルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca））及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を混合し、打錠することにより素錠を得て；その素錠の外側に、コーティング基剤（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及び／又はPVP）と、可塑剤（例えば、クエン酸トリエチル及び／又はマクロゴール600）、着色剤（例えば、三二酸化鉄及び／又は酸化チタン）や光沢化剤（例えば、カルナウバロウ）を含むコーティング層を形成することにより製造することができる。

1つの実施態様において、得られる錠剤の硬度は、10～200N、好ましくは30～150Nであり得る。

[0053] 本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物中のアルカリ性化剤の量は適宜設定され得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する医薬組成物中のアルカリ性化剤の量は、アルカリ性化剤の投与量がヒトに投与することにより痛風又は高尿酸血症における酸性尿が改善される量、又は、それより少ない量又は多い量となるように設定されてもよく、例えば、痛風又は高尿酸血症における酸性尿の改善について日本で認可されている1日用量（例えば、アルカリ性化剤がクエン酸製剤の場合：1錠中にクエン酸カリウム（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）231.5mg及びクエン酸ナトリウム水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ）195.0mgを含む錠剤を1回2錠、1日3回経口投与；アルカリ性化剤が炭酸水素ナトリウムの場合：1日3～5g経口投与）の100～800質量%、200～800質量%又は400～800質量%となるように設定されてもよい。

[0054] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は錠剤であり、1錠剤中に、有効成分としてのクエン酸カリウム一水和物又はクエン酸ナトリウム二水和物を10mg～1g、好ましくは、100mg～500mg、より好ましくは、400mg～500mgを含んでもよい。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は錠剤であり、1錠剤中に、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ10mg～300mgで、合計20mg～600mg含んでもよく、好ましくは、それぞれ150～250mgで、合計400～500mg、より好ましくは、それぞれ190～240mgで、合計400～450mgを含んでもよい。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は錠剤であり、1錠剤中に、アルカリ性化剤としての炭酸水素ナトリウムを10mg～1g、好ましくは、100mg～500mg含んでもよい。

[0055] 1つの実施態様として、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は錠剤であり、有効成分として、クエン酸カリウム一水和物 231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物 195.0mgを含み、添加剤として、無水クエン酸、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン及びカルナウバロウを含んでもよい。

[0056] 1つの実施態様として、クエン酸カリウム一水和物231.5mg及びクエン酸ナトリウム二水和物195.0mgを含む錠剤を1投与単位としてもよい。

本明細書において、「投与単位」とは、製剤の単位を表し、「1投与単位」とは、製剤の最小単位を表す。したがって、例えば、錠剤であれば、投与単位は各錠剤であり、1投与単位は、1つの錠剤を表す。注射剤であれば、投与単位は、アンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤であり、1投与単位は、1つのアンプル又はバイアル等の密封容器に入れられた注射剤を表す。散剤又はゼリー状製剤であれば、投与単位は、ポリエチレン等の単層又は多層のフィルム製シート又は当該シートにアルミ層を設けたシートにより作製された袋に密封して入れられた散剤又はゼリー状製剤であり、

1 投与単位は、1つの密封された袋に入れられた散剤又はゼリー状製剤を表す。カプセル剤（硬カプセル剤、軟カプセル剤、シームレスカプセル剤等）であれば、投与単位は各カプセルであり、1投与単位は、1つのカプセルを表す。

本発明が提供する医薬組成物が、ヒト又はその他の哺乳動物に投与される場合、1回あたり、1又は2以上の前記投与単位が投与されてもよく、前記1投与単位が分割されて投与されてもよい。

[0057] 有効成分の投与量は、有効成分の種類、投与方法、投与対象の年齢、体重、性別、症状、薬剤への感受性、化学療法薬の投与計画、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の程度等に応じて適宜決定されるが、化学療法薬の投与計画、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の程度、及び症状の改善の状況に応じて投与量を調節してよい。

[0058] 1つの実施態様において、有効成分としてクエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物の混合物をヒトに経口投与する場合は、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を、それぞれ1.5～6g／日で合計3～12g／日、それぞれ1.5～9g／日で合計3～18g／日、それぞれ1.5～12g／日で合計3～24g／日、好ましくは、それぞれ3～12g／日で合計6～24g／日、それぞれ3～9g／日で合計6～18g／日、又はそれぞれ6～9g／日で合計12～18g／日を投与してもよく、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて投与してもよい。

[0059] 1つの実施態様において、有効成分としてクエン酸カリウム一水和物又はクエン酸ナトリウム二水和物をヒトに経口投与する場合は、3～24g／日、3～18g／日又は3～12g／日を投与してもよく、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて投与してもよい。

1つの実施態様において、有効成分として炭酸水素ナトリウムをヒトに経口投与する場合は、2.25～9g／日を投与してもよく、1日1～5回、好ましくは1日3回に分けて投与してもよい。

[0060] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性

化剤を含む医薬組成物は、化学療法薬の投与が予定され、末梢神経障害が誘発されるリスクがある対象に、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現の予防を目的として、前記化学療法薬の投与前に投与してもよく、また、前記化学療法薬の投与前から投与し、かつ前記化学療法薬の投与後も継続して投与してもよく、あるいは、化学療法薬によって末梢神経障害が誘発され、発現している対象に対し、前記末梢神経障害の治療を目的として、投与してもよい。かかる投与は、化学療法薬の投与計画、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の程度、及び症状の改善の状況に応じて継続され得る。

1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は、長期に投与されてもよく、例えば、1週間、2週間、3週間、6週間、8週間、10週間、12週間、24週間、40週間、60週間、80週間、100週間、120週間、1週間以上、2週間以上、3週間以上、6週間以上、8週間以上、10週間以上、12週間以上、24週間以上、40週間以上、60週間以上、80週間以上、100週間以上、120週間以上、6週間以上24週間以下、12週間以上24週間以下、6週間以上30週間以下、12週間以上30週間以下、6週間以上40週間以下、12週間以上40週間以下、6週間以上60週間以下、12週間以上60週間以下、6週間以上80週間以下、12週間以上80週間以下、6週間以上100週間以下、12週間以上100週間以下、6週間以上120週間以下、12週間以上120週間以下又は24週間以上120週間以下で投与される。

[0061] 1つの実施態様において、本発明が提供する、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物は、化学療法薬の投与から、毎日の連続投与を2週間行った時点で、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害に対する治療又は予防効果が評価され得る。

[0062] <がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物>

1つの実施態様において、本発明は、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物を提供することができ、前記抗がん用医薬組成物は、有効成分として、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む。

上述のように、一部のがんの化学療法薬が末梢神経障害を誘発する傾向があることが知られている。

したがって、アルカリ性化剤と末梢神経障害を誘発し得る抗がん薬とを配合して合剤とすることにより、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物を提供することができる。

[0063] 1つの側面として、「がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物」とは、本発明が提供する抗がん用医薬組成物に含まれる抗がん薬の含有量と同量の抗がん薬を含む「アルカリ性化剤を含まない抗がん用医薬組成物」と比較して、抗がん薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物である。

別の側面として、「がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物」とは、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が発現しない抗がん用医薬組成物である。

また別の側面として、「がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物」とは、本発明が提供する抗がん用医薬組成物に含まれる抗がん薬の含有量と同量の抗がん薬を含む「アルカリ性化剤を含まない抗がん用医薬組成物」と比較して、抗がん薬によって誘発される末梢神経障害の発現が90%以下に抑制された抗がん用医薬組成物である。前記末梢神経障害の発現は、85%以下が好ましく、82%以下がより好ましい。前記末梢神経障害の発現の1つの側面は0～90%であり、別の側面は0～85%であり、また別の側面は0～82%であり、また別の側面は20～85%であり、また別の側面は20～82%であり、また別の側面は30～82%であり、更にまた別の側面は40～82%であり、更にまた別の側面は42～82%である。ここで、前記末梢神経障害の発現の抑

制率は、例えば、「疼痛」であれば、後述の「疼痛スコア」のように、適切な評価指標に基づき算定することができる。

[0064] 1つの実施態様において、本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物に、有効成分として含まれるがんの化学療法薬（抗がん薬ともいう）としては、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビン等の殺細胞性の抗がん薬；ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ、エムタンシン、ブレンツキシマブ、ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブ等の分子標的型の抗がん薬；ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブ等の免疫治療薬；並びにシタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミド等のその他の抗がん薬からなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬が挙げられ、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬が好ましく、中でも、パクリタキセル又はオキサリプラチンが好ましい。

[0065] 1つの実施態様において、本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物に、有効成分として含まれるアルカリ性化剤としては、前述のクエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物、及び炭酸水素ナトリウムが適用できる。

本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物において、アルカリ性化剤とがんの化学療法薬との配合比は、配合されるがんの化学療法薬の末梢神経障害の誘発性等によって異なるが、1つの実施態様において、アルカリ性化剤がクエン

酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物の場合、抗がん薬1質量部に対して、アルカリ性化剤が10～10000質量部、好ましくは20～6000質量部、より好ましくは30～5500質量部であり得る。

[0066] 1つの実施態様において、アルカリ性化剤がクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物であり、抗がん薬がパクリタキセルの場合、抗がん薬1質量部に対して、アルカリ性化剤が10～150質量部、好ましくは20～100質量部、より好ましくは30～90質量部であり得る。

1つの実施態様において、アルカリ性化剤がクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物であり、抗がん薬がオキサリプラチンの場合、抗がん薬1質量部に対して、アルカリ性化剤が10～150質量部、好ましくは30～120質量部、より好ましくは50～85質量部であり得る。

1つの実施態様において、アルカリ性化剤がクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物であり、抗がん薬がビンクリスチンの場合、抗がん薬1質量部に対して、アルカリ性化剤が1000～10000質量部、好ましくは3000～7000質量部、より好ましくは4500～5500質量部であり得る。

1つの実施態様において、アルカリ性化剤がクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物であり、抗がん薬がボルテゾミブの場合、抗がん薬1質量部に対して、アルカリ性化剤が1000～10000質量部、好ましくは3000～7000質量部、より好ましくは5000～6000質量部であり得る。

[0067] 1つの実施態様において、本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物を、がんに罹患した対象、例えば、ヒト又はその他の哺乳動物に投与することにより、末梢神経障害の発現を抑制しつつ、がんが治療され得る。

治療対象のがんは、本発明が提供する抗がん用医薬組成物に、有効成分として含まれる抗がん薬の種類によって決定される。上記に例示した抗がん薬は、それ自体公知の抗がん薬であるので、各抗がん薬が有効ながんも公知である。

例えば、有効成分の抗がん薬がパクリタキセルの場合、非小細胞肺癌、乳がん、卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、血管肉腫、又は胚細胞腫瘍等に有効なことが知られている。有効成分の抗がん薬がオキサリプラチンの場合、大腸がん、胃がん、膵臓がん、又は小腸がん、又は小腸憩室炎に有効なことが知られている。有効成分の抗がん薬がビンクリスチンの場合、白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍、多発性骨髄腫、神経膠腫、又は褐色細胞腫に有効なことが知られている。有効成分の抗がん薬がボルテゾミブの場合、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、原発性マクログロブリン血症、又はリンパ形質細胞リンパ腫に有効なことが知られている。

1つの実施態様において、本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物は、有効成分の抗がん薬が有効ながんに対して有効であり得る。

[0068] 1つの実施態様において、本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物は、がん罹患した対象、例えば、ヒト又はその他の哺乳動物に経口又は非経口で投与され、非経口投与の例には、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、関節内投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、直腸投与、髄腔内投与、腹腔内投与、局所投与が挙げられる。

1つの実施態様において、本発明が提供する抗がん用医薬組成物の有効成分の抗がん薬が、それ自体公知の抗がん薬である場合、本発明が提供する抗がん用医薬組成物は、前記抗がん薬において、確立された投与方法、投与計画に従って、がんの治療が必要な対象に投与することができる。

本発明が提供する、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物を適用することにより、末梢神経障害

の発現を抑制できるので、従来の抗がん薬では、末梢神経障害の発現によって、治療を継続できなかった対象に対しても、前記抗がん薬を使用したがんの治療の継続が可能となり、その対象のQOLも向上させることができるので、従来のがん治療よりも効果的ながんの治療が可能である。

1つの実施態様において、本発明が提供する抗がん用医薬組成物の有効成分の抗がん薬が、それ自体公知の抗がん薬である場合、本発明が提供する抗がん用医薬組成物は、前記抗がん薬を含む公知の製剤に準じて製剤化することができる。

1つの実施態様において、本発明が提供する抗がん用医薬組成物には、前述の、有効成分としてアルカリ性化剤を含む医薬組成物について説明した製剤技術を適用し得る。

[0069] 2. 組み合わせ製剤

1つの実施態様において、本発明は、がんの治療において、同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、前記組み合わせ製剤は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の少なくとも2つの別個の製剤を含み、末梢神経障害の発現が抑制された組み合わせ製剤を提供することができる。

前記組み合わせ製剤における、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬は、それぞれ、既に開示されたアルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を適用することができ、アルカリ性化剤にかかる製剤及びがんの化学療法薬に係る製剤も、それぞれ、既に開示された製剤を適用することができる。

前記組み合わせ製剤の治療対象のがんは、本発明が提供する組み合わせ製剤に含まれるがんの化学療法薬（抗がん薬ともいう）の種類によって決定される。上記に例示した抗がん薬は、それ自体公知の抗がん薬であるので、各抗がん薬が有効ながんも公知である。

[0070] 本明細書において、前記組み合わせ製剤で使用される「同時」という用語は、前記組み合わせ製剤に含まれる、アルカリ性化剤の製剤とがんの化学療法薬の製剤が、適時に同時に投与されることを意味する。

本明細書において、前記組み合わせ製剤で使用される「別々に」という用語は、前記組み合わせ製剤に含まれる、アルカリ性化剤の製剤とがんの化学療法薬の製剤が、共通の治療スケジュールの経過中の異なる時間に投与されることを意味する。

本明細書において、前記組み合わせ製剤で使用される「順次に」という用語は、前記組み合わせ製剤に含まれる、アルカリ性化剤の製剤とがんの化学療法薬の製剤が、いずれか1つの製剤の投与に続いて他の製剤の投与が行われることを意味し、1つの製剤の投与直後に他の製剤を投与することができるか、1つの製剤の投与後、その製剤の有効性が維持されている時間内に他の製剤を投与することができるか、又は1つの製剤を一定期間反復投与後、その製剤の有効性が維持されている時間内に他の製剤を投与することができることを意味する。

[0071] 前記組み合わせ製剤を適用することにより、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制されたがんの治療を提供することができる。

本発明が提供する組み合わせ製剤を適用することによって、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制できるので、従来の抗がん薬では、末梢神経障害の発現によって、治療を継続できなかった対象に対しても、前記抗がん薬を使用したがんの治療の継続が可能となり、その対象のQOLも向上させることができるので、従来のがん治療よりも効果的ながんの治療が可能である。

本発明が提供する組み合わせ製剤における、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の含有比は、上記のがんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物における、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の含有比に準じて決定することができる。

[0072] 3. 薬学的キット

1つの実施態様において、本発明は、第1のコンパートメントにアルカリ性化剤を含み、第2のコンパートメントにがんの化学療法薬を含む、末梢神

経障害の発現が抑制された抗がん用の薬学的キットを提供することができる。

前記薬学的キットにおける、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬は、それぞれ、既の開示されたアルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を適用することができる。また、第1のコンパートメントに収容されるアルカリ性化剤、及び第2のコンパートメントに収容されるがんの化学療法薬は、それぞれ製剤化されていることが好ましく、アルカリ性化剤にかかる製剤及びがんの化学療法薬に係る製剤も、それぞれ、既の開示された製剤を適用することができる。

前記薬学的キットの治療対象のがんは、本発明が提供する薬学的キットに含まれるがんの化学療法薬（抗がん薬ともいう）の種類によって決定される。上記に例示した抗がん薬は、それ自体公知の抗がん薬であるので、各抗がん薬が有効ながんも公知である。

1つの実施態様において、前記第1のコンパートメントは、収容されるアルカリ性化剤の投与回数及び投与量に応じて、更に2又は3以上のコンパートメントに細分化され、各コンパートメントに1回の投与に適したアルカリ性化剤が収容され得る。

1つの実施態様において、前記第2のコンパートメントは、収容されるがんの化学療法薬の投与回数及び投与量に応じて、更に2又は3以上のコンパートメントに細分化され、各コンパートメントに1回の投与に適したがんの化学療法薬が収容され得る。

[0073] 前記薬学的キットを適用することにより、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制されたがんの治療を提供することができる。

本発明が提供する薬学的キットを適用することによって、がんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制できるので、従来の抗がん薬では、末梢神経障害の発現によって、治療を継続できなかった対象に対しても、前記抗がん薬を使用したがんの治療の継続が可能となり、その対象のQ

OLも向上させることができるので、従来のがん治療よりも効果的ながんの治療が可能である。

本発明が提供する薬学的キットにおける、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の含有比は、上記のがんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物におけるアルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の含有比に準じて決定することができる。

[0074] 本発明の実施の他の形態の例としては以下が挙げられる。

<1-1>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防に使用するためのアルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-2>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、<1-1>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-3>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、<1-1>又は<1-2>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-4>末梢神経障害性疼痛が、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)である、<1-3>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-5>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、<1-1>又は<1-2>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-6>末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、<1-5>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-7>感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、<1-6>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又

はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-8>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、<1-1>又は<1-2>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-9>自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、<1-8>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-10>化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、四肢に症状が発現する末梢神経障害である、<1-1>~<1-9>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

。

[0075] <1-11>アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-1>~<1-10>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-12>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-1>~<1-11>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-13>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、<1-1>~<1-12>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-14>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、<1-1>~<1-13>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

[0076] <1-15>医薬組成物が錠剤である、<1-1>~<1-14>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む

医薬組成物。

<1-16>アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、<1-1>～<1-10>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-17>化学療法薬が、がんの化学療法薬である、<1-1>～<1-16>のいずれか1つに記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-18>がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、<1-17>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-19>殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビノレルビン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-18>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-20>分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びベミガチニブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-18>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-21>免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-18>に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

<1-22>その他の抗がん薬が、シタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミドからなる群より選択さ

れる少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－18＞に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

＜1－23＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－17＞に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

＜1－24＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンである、＜1－23＞に記載の使用のための、アルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む医薬組成物。

[0077] ＜1－25＞末梢神経障害の発現が抑制されたがんの治療に使用するための組み合わせ製剤であって、

前記組み合わせ製剤は、同時に、別々に、又は順次に投与するための、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の少なくとも2つの別個の製剤を含む、組み合わせ製剤。

＜1－26＞末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、＜1－25＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－27＞末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、＜1－25＞又は＜1－26＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－28＞末梢神経障害性疼痛が、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)である、＜1－27＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－29＞末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、＜1－25＞又は＜1－26＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－30＞末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、＜1－29＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－31＞感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、＜1－30＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-32>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、<1-25>又は<1-26>に記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-33>自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、<1-32>に記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-34>末梢神経障害が、四肢に症状が発現する末梢神経障害である、<1-25>~<1-33>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

[0078] <1-35>アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-25>~<1-34>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-36>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-25>~<1-35>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-37>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、<1-25>~<1-36>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-38>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、<1-25>~<1-37>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

[0079] <1-39>アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、<1-25>~<1-34>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-40>がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、<1-25>~<1-39>のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

<1-41>殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネラ

ラビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－40＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－42＞分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ピニメチニブ及びペミガチニブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－40＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－43＞免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－40＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－44＞その他の抗がん薬が、シタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミドからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－40＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－45＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－25＞～＜1－39＞のいずれか1つに記載の使用のための組み合わせ製剤。

＜1－46＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンである、＜1－45＞に記載の使用のための組み合わせ製剤。

[0080] ＜1－47＞アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制されたがんの治療に使用するための抗がん用医薬組成物。

＜1－48＞末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、＜1－47＞に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

＜1－49＞末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、＜1－47＞又は＜1－48＞に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-50>末梢神経障害性疼痛が、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)である、<1-49>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-51>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、<1-47>又は<1-48>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-52>末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、<1-51>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-53>感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、<1-52>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-54>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、<1-47>又は<1-48>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-55>自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、<1-54>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-56>末梢神経障害が、四肢に症状が発現する末梢神経障害である、<1-47>～<1-55>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

[0081] <1-57>アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-47>～<1-56>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-58>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-47>～<1-57>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-59>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、<1-47>～<1-5

8>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-60>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、<1-47>~<1-59>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

[0082] <1-61>アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、<1-47>~<1-56>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-62>がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、<1-47>~<1-61>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-63>殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-62>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-64>分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びベミガチニブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-62>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-65>免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-62>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-66>その他の抗がん薬が、シタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミドからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-62>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-67>がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-47>~<1-61>のいずれか1つに記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

<1-68>がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンである、<1-67>に記載の使用のための抗がん用医薬組成物。

[0083] <1-69>末梢神経障害の発現が抑制されたがんの治療に使用するための薬学的キットであって、

前記薬学的キットは、第1のコンパートメントにアルカリ性化剤を含み、第2のコンパートメントにがんの化学療法薬を含む、薬学的キット。

<1-70>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、<1-69>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-71>末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、<1-69>又は<1-70>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-72>末梢神経障害性疼痛が、電撃痛(shooting pain)、灼熱痛(burning pain)、痛み(pain、ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く)、又はチクチク感(tingling)である、<1-71>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-73>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、<1-69>又は<1-70>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-74>末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、<1-73>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-75>感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、<1-74>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-76>末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、<1-69>又は<1-70>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-77>自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、<1-76>に記載の使用のた

めの薬学的キット。

<1-78>末梢神経障害が、四肢に症状が発現する末梢神経障害である、
<1-69>~<1-77>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的
キット。

[0084] <1-79>アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-69>~<1-78>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

<1-80>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、<1-69>~<1-79>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

<1-81>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、<1-69>~<1-80>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

<1-82>アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、<1-69>~<1-81>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

[0085] <1-83>アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、<1-69>~<1-78>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

<1-84>がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、<1-69>~<1-83>のいずれか1つに記載の使用のための薬学的キット。

<1-85>殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、<1-84>に記載の使用のための薬学的キット。

<1-86>分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシ

マブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌト
レクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブからなる群
より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－84＞に記載の使用
のための薬学的キット。

＜1－87＞免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ
、アテゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つ
の抗がん薬である、＜1－84＞に記載の使用のための薬学的キット。

＜1－88＞その他の抗がん薬が、シタラビン、イホスファミド、ネダプラ
チン、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミドからなる群より選択さ
れる少なくとも1つの抗がん薬である、＜1－84＞に記載の使用のための
薬学的キット。

＜1－89＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキ
サリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの
抗がん薬である、＜1－69＞～＜1－83＞のいずれか1つに記載の使用
のための薬学的キット。

＜1－90＞がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンで
ある、＜1－89＞に記載の使用のための薬学的キット。

[0086] ＜2－1＞化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防が必
要な対象に、有効量のアルカリ性化剤を投与することを含む、化学療法薬に
よって誘発される末梢神経障害の治療又は予防方法。

＜2－2＞がんの治療が必要な対象に、有効量のアルカリ性化剤及びがんの
化学療法薬を、同時に、別々に、又は順次に投与することを含む、末梢神経
障害の発現が抑制された、がんの治療方法。

[0087] ＜3－1＞化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医
薬組成物を製造するためのアルカリ性化剤の使用。

＜3－2＞がんの治療において、同時に、別々に、又は順次に投与するた
めの組み合わせ製剤を製造するための、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬
の使用であって、

前記組み合わせ製剤は、末梢神経障害の発現が抑制された組み合わせ製剤である、前記使用。

<3-3>末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物の製造のための、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の使用。

<3-4>第1のコンパートメントにアルカリ性化剤を含み、第2のコンパートメントにがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用の薬学的キットを製造するための、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の使用。

[0088] 4. 食品組成物

本発明は、1つの実施態様において、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の抑制に非治療用途で使用するためのアルカリ性化剤、又はアルカリ性化剤を含む食品組成物を提供し得る。

[0089] アルカリ性化剤については、上記「1. 医薬組成物」で記載したアルカリ性化剤を適用することができる。アルカリ性化剤の例としては、クエン酸の食品として許容可能な塩としてクエン酸の薬学的に許容可能な塩（例えば、クエン酸アルカリ金属塩若しくはその水和物又はそれらの混合物）又は炭酸水素ナトリウムが挙げられ、好ましくは、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) の混合物、又はクエン酸ナトリウムの二水和物である。

[0090] 本発明が提供する食品組成物中のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物；又は炭酸水素ナトリウムの含量は、食品の種類により、適宜決定され得る。食品組成物の例には、特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品、サプリメントが挙げられる。これら、食品組成物の形態としては、前記効果を奏するための有効量のアルカリ性化剤を含み、経口的に摂取可能な形態であれば特に限定されるものではなく、通常の飲食品の形態であってもよいし、前記医薬組成物に適用され得る製剤のうち、経口投与に適した製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤等の製剤として提供されてもよい。これらの製剤の構成及び製造方

法については、本明細書において、上記「1. 医薬組成物」で記載した医薬製剤の構成及び製造方法がそのまま適用できる他、医薬の製剤技術の分野において、それ自体公知の製剤技術を適用することができる。

[0091] 例えば、特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品又はサプリメントの場合、1食分の食品あたり、有効成分としてクエン酸カリウム水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を合計で1~3gの1/3量含んでいてもよい。特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品又はサプリメントが錠剤として提供される場合、例えば、1錠あたり、300mg~600mgの錠剤に、70~80重量%のクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物を含んでいてもよい。

[0092] 本発明が提供する食品組成物が製剤化されず、通常の飲食品の形態として提供される場合、当該食品の種類により、当業者が適宜製造でき、例えば、食品素材にクエン酸、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはそれらの水和物又はそれらの混合物（例えば、クエン酸カリウム及び／又はクエン酸ナトリウム）又は炭酸水素ナトリウムを配合することにより製造され得る。

前記飲食品の形態としては、飲料、醤油、牛乳、ヨーグルト、味噌等の液状又は乳状又はペースト状食品；ゼリー、グミ等の半固形状食品；飴、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品；又は粉末状食品等が挙げられる。

飲料としては、果汁・果実飲料、コーヒー飲料、烏龍茶飲料、緑茶飲料、紅茶飲料、麦茶飲料、野菜飲料、ソフトドリンクである炭酸飲料、果実エキス入り飲料、野菜エキス入りジュース、ニアウォーター、スポーツ飲料、ダイエット飲料等が挙げられる。

[0093] 飲料には、酸化防止剤、香料、各種エステル類、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、果汁エキス類、野菜エキス類、花蜜エキス類、pH調整剤、品質安定剤等の添加剤を、単独又は組み合わせて配合することができる。

本発明が提供する食品組成物は、上記「1. 医薬組成物」で記載した、医薬組成物の使用方法と同様に使用できることに加えて、疾病の治療又は予防

を目的としない範囲（非治療用途ともいう）においても使用することができる。すなわち、本発明に係る食品組成物に含まれるアルカリ性化剤を基準としたとき、食品組成物中のアルカリ性化剤の使用量が、前記医薬組成物に含まれるアルカリ性化剤と同量になるように、前記医薬組成物の適用対象に適用することができる。また、1つの実施態様において、本発明に係る「食品組成物」は、化学療法薬の投与を受けているか、又はこれから化学療法薬の投与を受ける対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）が、末梢神経障害の発現が抑制されるよう、又は既に発現された末梢神経障害の抑制のために、非治療用途の範囲で摂取し得るものである。この場合、前記アルカリ性化剤が医薬組成物の成分であっても、又は食品組成物の成分であっても、前記アルカリ性化剤それ自体の薬理効果は、基本的に同じであるので、前記食品組成物の適用量及び適用方法は、期待する効果に応じて、前記アルカリ性化剤を基準として、適宜、調整することができる。

[0094] 「病的な」又は「異常な」症状、状態又は疾患を有しない対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）、すなわち、「健常な」又は「正常な」状態にある対象（例えば、ヒト又はその他の哺乳動物）に対して、「健常な」又は「正常な」状態を維持するため、又は増進するために適用する食品組成物を、特に「機能性表示食品」と称する場合がある。

[0095] 上記「1. 医薬組成物」で記載した、「投与」という用語は、本発明に係る「食品組成物」にも適用することができ、さらに、本発明に係る「食品組成物」については、用語「投与」を、「摂取」と読み替えることができる。したがって、例えば、用語「投与する」、「投与される」等は、「摂取させる」、「摂取する」、「摂取される」等と文脈に応じて語形変化させて読み替えることができる。

[0096] 以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0097] 実施例1：オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるア

ルカリ性化剤の評価

（被験物質）

薬物は、アルカリ性化剤として、乾燥重量として1 gあたり、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 463 mg、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) 390 mg、及び薬学的に許容される添加剤147 mgの混合物（ウラリットU配合散、日本ケミファ社製）を使用した。ウラリットU配合散（以下、単に「ウラリット」(Uralyt)ともいう）は必要量を秤量後、目的濃度となるように注射用水を加えて溶解し、用時調製した。

S h a m群及びコントロール群には、アルカリ性化剤の溶媒である注射用水を用いた。

（動物）

6週齢雄性C57BL/6Jマウス（日本エスエルシー社）を使用した。動物は約1週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

（実験動物の作製）

以下の方法により、実験動物：オキサリプラチン（以下、O X Pとも表現する）誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

試験開始前日（被験物質投与前日）に評価した疼痛スコア値を基準に、具体的には疼痛スコア値が平均化するように各群に割り付けることで群分けを行った。群は、1群：S h a m群、2群：コントロール群及び3群：アルカリ性化剤群の3つの群に構成した。

群分けの翌日から17日間、S h a m群及びコントロール群には注射用水を、アルカリ性化剤群にはウラリット1 g / k gを2回/日反復経口投与（強制経口投与）した。なお、投与最終日の投与は1日1回であり、投与量としては16.5日間分を17日間掛けて投与した。

注射用水又はウラリットの投与3日目にO X P 3 m g / k gを単回腹腔内投与することで、実験動物を作製した。O X Pは必要量秤量後、0.3 m g / m Lの濃度となるようにブドウ糖注射液（5%、株式会社大塚製薬工場）を加えて溶解し、用時調製した。なおS h a m群には、O X Pの代わりにその

投与媒体であるブドウ糖注射液（5%）を投与した。

（測定の時点）

O X P 投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニア及び冷ジセステジアを評価した。O X P 投与日開始日を0日と起算し、投与0、1、3、6、8、10及び14日目の注射用水又はウラリットの投与2時間後に実施した。なお、ウラリットの投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをPre値とした。

（疼痛評価）

疼痛評価は、疼痛スコア計測用の網底個別ケージ（W110 × D180 × H150 mm）に移し新規環境に馴化するまで30分間待ってから行った。

その後、機械的アロディニアの評価を実施する場合は、Von Frey Hair（0.69 mN）で後肢の足底を刺激し、刺激に対する反応性をスコアリングした。

冷ジセステジアの評価（O X P モデルのみ）を実施する場合は、後肢の足底の皮膚にアセトン塗布し、アセトン刺激後の嫌悪反応をスコアリングした。

（スコアリング方法）

（1）機械的アロディニア

Von Frey Hairを後肢足底の中央部分に垂直に押し付け、フィラメントがわずかに曲がる位置で1～3秒間保持する。同じ強度の刺激を数秒間隔で各後肢に交互に3回適用し、全6回の平均値をスコア値（最大スコアは2）とする。

0: 反応なし又は後肢を横にずらす行動

1: 後肢の引き上げ行動（lifting）

2: 後肢の振り動作（flinching）又は刺激部位へのなめ行動（licking）

（2）冷ジセステジア

アセトン塗布を後肢足底の皮膚に塗布し、塗布直後の反応（評価しない）に続く後肢の反応を10秒間観察する。アセトンは20秒間以上の間隔を空けて各後肢に交互に3回適用し、全6回の平均値をスコア値（最大スコアは2）とする。

0: 反応なし又は後肢を横にずらす行動

1: 後肢の引き上げ行動 (lifting)

2: 後肢の振り動作 (flinching) 又は刺激部位へのなめ行動 (licking)

(結果)

O X P 誘発末梢神経障害モデルマウスにおいては D a y 3 をピークとする冷ジセステジア及び D a y 1 0 をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた (図 1)。

O X P 誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリット U 配合散反復投与により、機械的アロディニア及び冷ジセステジアの発症が抑制された (図 2)

。

以上から、O X P 誘発末梢神経障害に対してウラリット U 配合散の反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0098] 実施例 2 : パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

(被験物質)

実施例 1 と同じ被験物質を用いた。

(動物)

実施例 1 と同様の動物を用いた。具体的には、6 週齢雄性 C57BL/6J マウス (日本エスエルシー社) を使用した。動物は約 1 週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

(実験動物の作製)

実施例 1 と末梢神経障害を誘発する化学療法剤がパクリタキセルで (以下、P T X と表現する) あることと、疼痛評価を P T X 投与後 1 8 日目まで行ったこと以外は、実施例 1 と同様の方法により P T X 5 m g / k g を単回腹腔内投与することで実験動物 : パクリタキセル誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

P T X は必要量秤量後、0. 5 m g / m L の濃度となるように以下の投与媒体を加えて溶解し、用時調製した。

前記投与媒体は、生理食塩液に Kolliphor 及びエタノールをそれぞれ 10% (v

/v)となるように添加し用事調製したものを用いた。

(測定の時点)

P T X投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。P T X投与日開始日を0日と起算し、投与0、1、3、5、7、10、12、14及び18日目の注射用水又はウラリットの投与2時間後に実施した。なお、ウラリットの投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをP r e値とした。

(疼痛評価)

実施例1と同じ方法で疼痛評価した。

(結果)

P T X誘発末梢神経障害モデルマウスにおいてはD a y 14をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた(図3)。

P T X誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された(図4)。

以上から、P T X誘発末梢神経障害に対してウラリットの反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0099] 実施例3：ボルデゾミブ誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

(被験物質)

実施例1と同じ被験物質を用いた。

(動物)

実施例1と同様の動物を用いた。具体的には、6週齢雄性C57BL/6Jマウス(日本エスエルシー社)を使用した。動物は約1週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

(実験動物の作製)

実施例1と末梢神経障害を誘発する化学療法剤がボルデゾミブ(以下、B T Zとも表現する)であることと、疼痛評価をB T Z投与後15日目まで行ったこと以外は、実施例1と同様の方法によりB T Z 0.3 m g / k gを単回

静脈内投与することで実験動物：ボルデゾミブ誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

B T Zは必要量秤量後、0.6 mg/mLの濃度となるように生理食塩液を加えて溶解し、用時調製した。

(測定の時点)

B T Z投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。B T Z投与日開始日を0日と起算し、投与0、3、6、9、12及び15日目の注射用水又はウラリットの投与2時間後に実施した。なお、ウラリットの投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをPre値とした。

(疼痛評価)

実施例1と同じ方法で疼痛評価した。

(結果)

B T Z誘発末梢神経障害モデルマウスにおいてはDay 12をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた(図5)。

B T Z誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された(図6)。

以上から、B T Z誘発末梢神経障害に対してウラリットの反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0100] 実施例4：ピンクリスチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

(被験物質)

実施例1と同じ被験物質を用いた。

(動物)

実施例1と同様の動物を用いた。具体的には、6週齢雄性C57BL/6Jマウス(日本エスエルシー社)を使用した。動物は約1週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

(実験動物の作製)

実施例 1 と末梢神経障害を誘発する化学療法剤がビンクリスチン（以下、VCNとも表現する）であることと、疼痛評価をVCN投与後18日目まで行ったこと以外は、実施例 1 と同様の方法によりVCN 0.1 mg/kgを単回腹腔内投与することで実験動物：ビンクリスチン誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

VCNは必要量秤量後、0.01 mg/mLの濃度となるように生理食塩液を加えて溶解し、用時調製した。

（測定の時点）

VCN投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。VCN投与日開始日を0日と起算し、投与0、3、7、10、14及び18日目の注射用水又はウラリットの投与2時間後に実施した。なお、ウラリットの投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをPre値とした。

（疼痛評価）

実施例 1 と同じ方法で疼痛評価した。

（結果）

VCN誘発末梢神経障害モデルマウスにおいてはDay 14をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた（図7）。

VCN誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された（図8）。

以上から、VCN誘発末梢神経障害に対してウラリットの反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0101] 実施例 5：パクリタキセル誘発ラット神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

（被験物質）

実施例 1 と同じ被験物質を用いた。

（動物）

7週齢雄性SDラット（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン社）を使用し

た。動物は約 1 週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

（実験動物の作製）

以下の方法により、実験動物：P T X誘発末梢神経障害モデルラットを作製した。

試験開始前日（被験物質投与前日）に評価した50%逃避閾値を基準に、具体的には50%逃避閾値及び体重が平均化するように各群に割り付けることで群分けを行った。群は、1 群：S h a m群、2 群：コントロール群及び3 群：アルカリ性化剤群の3つの群に構成した。

群分けの翌日から24日間、S h a m群及びコントロール群には注射用水を、アルカリ性化剤群にはウラリット1 g / k gを2回/日反復経口投与（強制経口投与）した。なお、投与最終日の投与は1日1回であり、投与量としては23.5日間分を24日間掛けて投与した。

注射用水又はウラリットの投与3日目からP T X 2 m g / k gを隔日4回（注射用水又はウラリットの投与開始から3、5、7及び9日目に）腹腔内投与することで、実験動物を作製した。P T Xはタキソール注射液30mgを、2 m g / m Lの濃度となるように生理食塩液を加えて、用時調製した。

なお、S h a m群には、P T Xの代わりに生理食塩液を投与した。

（測定の時点）

P T X投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。P T X投与開始日を0日と起算し、投与7、14及び21日目の注射用水又はウラリットの投与3時間後に実施した。なお、ウラリットの投与開始前日（D a y - 3）に疼痛評価を実施し、これをP r e値とした。

（疼痛評価）

疼痛評価は、ラットの左後肢足蹠中央部へvon Freyフィラメントを垂直に押し当て、回避反応を観察し、Chaplanらのup-down法（J. Neurosci. Methods, 1994; 53:55-63）に従って50%逃避閾値を算出した。

(結果)

P T X誘発末梢神経障害モデルラットにおいてはD a y 2 1をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた(図9)。

P T X誘発末梢神経障害モデルラットへのウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された(図9)。

以上から、P T Xの反復投与により誘発される末梢神経障害に対しても、ウラリットの反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0102] 実施例6：パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

本実施例により、パクリタキセル誘発神経障害性疼痛モデルへのアルカリ性化剤投与による脊髄後角ニューロンの自発的及び機械刺激誘発性の発火への影響を確認した。

(被験物質)

実施例1と同じ被験物質を用いた。

(動物)

実施例1と同様の動物を用いた。具体的には、6週齢雄性C57BL/6Jマウス(日本エスエルシー社)を使用した。動物は約1週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

(実験動物の作製)

末梢神経障害を誘発する化学療法剤がパクリタキセルであることと、疼痛評価をP T X投与後14日目まで行ったこと以外は、実施例1と同様の方法によりP T X 5 m g / k gを単回腹腔内投与することで実験動物：パクリタキセル誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

P T Xは必要量秤量後、0.5 m g / m Lの濃度となるように以下の投与媒体を加えて溶解し、用時調製した。

前記投与媒体は、生理食塩液にKolliphor及びエタノールをそれぞれ10%(v/v)となるように添加し用事調製したものをを用いた。

(評価)

(1) 機械的アロディニアによる疼痛評価

(測定の時点)

P T X 投与 3 日前及び投与 1 3 日後。

(疼痛評価)

実施例 1 と同じ方法で機械的アロディニアによる疼痛評価を行った。

(スコアリング方法)

実施例 1 と同じ方法でスコアリングした。

(結果)

P T X 誘発末梢神経障害モデルマウスにおいては D a y 1 3 で機械的アロディニアの発症が認められたが、ウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された (図 1 0)。

(2) 電気生理学的解析

(電気生理実験用動物の作製)

P T X を投与してから 1 4 日後の実験動物に、マウスをウレタンで深麻酔 (1. 2 ~ 1. 5 g / k g、i. p.) し、胸腰髄レベルの椎弓切除を行って脳定位固定装置にセットした。実体顕微鏡下に硬膜、クモ膜、軟膜を順に剥離し、後根を露出させて電極刺入スペースを確保した。その後、酸素 9 5 %、二酸化炭素 5 % で飽和させ、3 7 °C に加温した Krebs 溶液を脊髄表面に 1 0 ~ 1 5 m L / m i n の速度で灌流させた。次に、タングステン電極 (FHC 社) を L 4 ~ L 5 入力部位の脊髄後角表層 (1 0 ~ 1 5 0 μ m (Laminae I-II)) に刺入し記録した。

(測定の時点)

作製した前記電気生理実験用動物に対して、Von Frey Hair による刺激を与える前と後の 2 点を測定した。

(電気生理学的評価)

測定の結果から得られた信号は EX1 (Dagan corporation) で増幅し、Digidata 1400A (Molecular Devices, LLC.) にてデジタルデータに変換したのち、ソフトウェア Clampex ver. 10.2 (Molecular Devices, LLC.) を用いて記

録した。解析はソフトウェア Clampfit ver. 10.2 (Molecular Devices, LLC .) を用いて行った。マウスに刺激を加えない状態で発火を記録し、これを自発発火として単位時間当たりの発生頻度を評価した。その後、画用絵筆及び有鉤ピンセットを用いて単一ニューロンを同定し、受容野の同定も行い、この領域に対して0.69mNのvon Frey filament (vFF) を5秒間押し当て、惹起された発火を機械刺激誘発性の発火として記録して単位時間当たりの発生頻度を評価した。

(結果)

P T X誘発末梢神経障害モデルマウスの脊髄後角において認められる自然発火頻度及びvFF誘発発火頻度の増加が、ウラリット反復投与によりいずれも抑制された (図 1 1 及び図 1 2)。

以上から、P T X誘発末梢神経障害に対してウラリットの反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0103] 実施例 7 : オキサリプラチン誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

(被験物質)

薬物は、アルカリ性化剤として、実施例 1 で用いた被験物質と、炭酸水素ナトリウム (本明細書において、重曹ともいう。東京化成工業株式会社製、純度 : 99.0% 以上。) を使用した。炭酸水素ナトリウムは必要量を秤量後、目的濃度となるように注射用水を加えて溶解し、用時調製した。

S h a m群及びコントロール群には、アルカリ性化剤の溶媒である注射用水を用いた。

(動物)

実施例 1 と同様の動物を用いた。具体的には、6 週齢雄性C57BL/6Jマウス (日本エスエルシー社) を使用した。動物は約 1 週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

(実験動物の作製)

以下の方法により、実験動物 : オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデル

マウスを作製した。

試験開始前日（被験物質投与前日）に評価した疼痛スコア値を基準に、具体的には疼痛スコア値が平均化するように各群に割り付けることで群分けを行った。群は、1群：S h a m群、2群：コントロール群、3群：アルカリ性化剤（ウラリット）群、4群：アルカリ性化剤（炭酸水素ナトリウム）群の4つの群に構成した。

群分けの翌日から13日間、S h a m群及びコントロール群には注射用水を、アルカリ性化剤（ウラリット）群にはウラリット1 g / k g を、アルカリ性化剤（炭酸水素ナトリウム）群には炭酸水素ナトリウム0.75 g / k g を、それぞれ2回 / 日反復経口投与（強制経口投与）した。なお、投与最終日の投与は1日1回であり、投与量としては12.5日間分を13日間掛けて投与した。

注射用水、ウラリット又は炭酸水素ナトリウムの投与3日目にO X P 3 m g / k g を単回腹腔内投与することで、実験動物を作製した。O X Pは必要量秤量後、0.3 m g / m L の濃度となるようにブドウ糖注射液（5%、株式会社大塚製薬工場）を加えて溶解し、用時調製した。

なおS h a m群には、O X Pの代わりにその投与媒体であるブドウ糖注射液（5%）を投与した。

（測定の時点）

O X P投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。O X P投与日開始日を0日と起算し、投与0、3、5、7及び10日目の注射用水、ウラリット又は炭酸水素ナトリウムの投与2時間後に実施した。なお、アルカリ化剤の投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをP r e値とした。

（疼痛評価）

実施例1と同じ方法で機械的アロディニアの評価を行った。

（結果）

O X P誘発末梢神経障害モデルマウスにおいては D a y 10をピークとす

る機械的アロディニアの発症が認められた（図13）。

OX P誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリットU配合散反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された（図14）。

OX P誘発末梢神経障害モデルマウスへの炭酸水素ナトリウム反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制されたが、ウラリット投与群と比較するとその効果は小さいものであった（図14）。

以上から、OX P誘発末梢神経障害に対してアルカリ化剤（特にウラリット）の反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

[0104] 実施例8：パクリタキセル誘発マウス神経障害性疼痛モデルにおけるアルカリ性化剤の評価

（被験物質）

薬物は、アルカリ性化剤として、実施例1で用いた被験物質と、炭酸水素ナトリウム（本明細書において、重曹ともいう。東京化成工業株式会社製、純度：99.0%以上。）を使用した。炭酸水素ナトリウムは必要量を秤量後、目的濃度となるように注射用水を加えて溶解し、用時調製した。

Sham群及びコントロール群には、アルカリ性化剤の溶媒である注射用水を用いた。

（動物）

実施例1と同様の動物を用いた。具体的には、6週齢雄性C57BL/6Jマウス（日本エスエルシー社）を使用した。動物は約1週間の順応期間を設けた後、健康な動物のみを試験に供した。

（実験動物の作製）

以下の方法により、実験動物：パクリタキセル誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

試験開始前日（被験物質投与前日）に評価した疼痛スコア値を基準に、具体的には疼痛スコア値が平均化するように各群に割り付けることで群分けを行った。群は、1群：Sham群、2群：コントロール群、3群：アルカリ性化剤（ウラリット）群、4群：アルカリ性化剤（炭酸水素ナトリウム）群

の4つの群に構成した。

群分けの翌日から17日間、Sham群及びコントロール群には注射用水を、アルカリ性化剤（ウラリット）群にはウラリット1 g/kgを、アルカリ性化剤（炭酸水素ナトリウム）群には炭酸水素ナトリウム0.75 g/kgを、それぞれ2回/日反復経口投与（強制経口投与）した。なお、投与最終日の投与は1日1回であり、投与量としては16.5日間分を17日間掛けて投与した。

注射用水、ウラリット又は炭酸水素ナトリウムの投与3日目にPTX 5 mg/kgを単回腹腔内投与することで実験動物：パクリタキセル誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。

PTXは必要量秤量後、0.5 mg/mLの濃度となるように以下の投与媒体を加えて溶解し、用時調製した。

前記投与媒体は、生理食塩液にKolliphor及びエタノールをそれぞれ10% (v/v)となるように添加し用事調製したものをを用いた。

（測定の時点）

PTX投与後、経時的に疼痛評価を行った。疼痛評価は、機械的アロディニアを評価した。PTX投与日開始日を0日と起算し、投与0、1、3、5、7、10、12及び14日目の注射用水、ウラリット又は炭酸水素ナトリウムの投与2時間後に実施した。なお、アルカリ化剤の投与開始前日以前に疼痛評価を実施し、これをPre値とした。

（疼痛評価）

実施例1と同じ方法で機械的アロディニアにおける疼痛評価を行った。

（結果）

PTX誘発末梢神経障害モデルマウスにおいてはDay 14をピークとする機械的アロディニアの発症が認められた（図15）。

PTX誘発末梢神経障害モデルマウスへのウラリット反復投与により、機械的アロディニアの発症が抑制された（図16）。

PTX誘発末梢神経障害モデルマウスへの炭酸水素ナトリウム反復投与に

より、機械的アロディニアの発症が抑制されたが、ウラリット投与群と比較するとその効果は小さいものであった（図16）。

以上から、PTX誘発末梢神経障害に対してアルカリ化剤（特にウラリット）の反復経口投与は非常に有効であると考えられる。

産業上の利用可能性

[0105] 本発明が提供する、医薬組成物、組み合わせ製剤、及び薬学的キットにより、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防が可能である。

また、本発明が提供する、医薬組成物、組み合わせ製剤、及び薬学的キットにより、化学療法薬、特にがんの化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が抑制されたがんの治療が可能である。

請求の範囲

- [請求項1] アルカリ性化剤を含む、化学療法薬によって誘発される末梢神経障害の治療又は予防用医薬組成物。
- [請求項2] 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する、疼痛、感覚障害、運動障害、自律神経障害、又はそれらの合併症である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害性疼痛である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 末梢神経障害性疼痛が、電撃痛、灼熱痛、痛み（ただし、電撃痛及び灼熱痛を除く）、又はチクチク感である、請求項3に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する感覚障害である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 末梢神経障害に起因する感覚障害が、感覚鈍麻、感覚過敏又は感覚異常である、請求項5に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 感覚過敏がアロディニアであり、感覚異常がジセステジア又はパレステジアである、請求項6に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、末梢神経障害に起因する自律神経障害である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 自律神経障害に起因する症状が、排尿障害、発汗異常、起立性低血圧、便秘、又は麻痺性イレウスである、請求項8に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 化学療法薬によって誘発される末梢神経障害が、四肢に症状が発現する末梢神経障害である、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] アルカリ性化剤が、クエン酸の薬学的に許容可能な塩、若しくはその水和物又はそれらの混合物である、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項12] アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくはその水和物又はそれらの混合物である、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物と、クエン酸カリウム又はその水和物との混合物を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項14] アルカリ性化剤が、クエン酸ナトリウム又はその水和物である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 医薬組成物が錠剤である、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項16] アルカリ性化剤が、炭酸水素ナトリウムである、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 化学療法薬が、がんの化学療法薬である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項18] がんの化学療法薬が、殺細胞性の抗がん薬、分子標的型の抗がん薬、免疫治療薬、又はその他の抗がん薬である、請求項17に記載の医薬組成物。
- [請求項19] 殺細胞性の抗がん薬が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビンORELビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エリブリン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン及びネララビンからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、請求項18に記載の医薬組成物。
- [請求項20] 分子標的型の抗がん薬が、ボルテゾミブ、イキサゾミブ、ロミデプシン、ギルテリチニブ、トラスツズマブ エムタンシン、ブレンツキシマブ ベドチン、オビヌツズマブ、ブリナツモマブ、ロルラチニブ、エヌトレクチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びペミガチニブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、請求項18に記載の医薬組成物。

- [請求項21] 免疫治療薬が、ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、請求項18に記載の医薬組成物。
- [請求項22] その他の抗がん薬が、シタラビン、イホスファミド、ネダプラチン、サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミドからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、請求項18に記載の医薬組成物。
- [請求項23] がんの化学療法薬が、パクリタキセル、ビンクリスチン、オキサリプラチン及びボルテゾミブからなる群より選択される少なくとも1つの抗がん薬である、請求項17に記載の医薬組成物。
- [請求項24] がんの化学療法薬が、パクリタキセル又はオキサリプラチンである、請求項23に記載の医薬組成物。
- [請求項25] がんの治療において、同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、
前記組み合わせ製剤は、アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬の少なくとも2つの別個の製剤を含み、末梢神経障害の発現が抑制された組み合わせ製剤。
- [請求項26] アルカリ性化剤及びがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用医薬組成物。
- [請求項27] 第1のコンパートメントにアルカリ性化剤を含み、第2のコンパートメントにがんの化学療法薬を含む、末梢神経障害の発現が抑制された抗がん用の薬学的キット。