(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7391858号
(P7391858)

(45)発行日　令和5年12月5日(2023.12.5)

(24)登録日　令和5年11月27日(2023.11.27)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/737 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/737	
Ａ６１Ｐ　19/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ　29/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	
	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１

請求項の数　19　（全34頁）

(21)出願番号　特願2020-545141(P2020-545141)
(86)(22)出願日　平成31年2月27日(2019.2.27)
(65)公表番号　特表2021-514988(P2021-514988A)
(43)公表日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(86)国際出願番号　PCT/AU2019/050163
(87)国際公開番号　WO2019/165498
(87)国際公開日　令和1年9月6日(2019.9.6)
審査請求日　令和4年2月24日(2022.2.24)
(31)優先権主張番号　2018900650
(32)優先日　平成30年2月28日(2018.2.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)

(73)特許権者　520040119
パラダイム バイオファーマシューティカルズ リミテッド
オーストラリア連邦 ビクトリア州 ３０００，メルボルン，コリンズ ストリート ５００，レベル １５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
弁理士　星川 亮
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木 康仁
(72)発明者　レニー，ポール

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ポリ硫酸化多糖類を用いた術後関節痛の処置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

哺乳動物における無菌性持続性術後関節痛の処置のための方法で用いるための医薬組成物であって、ペントサンポリ硫酸またはその許容される塩を含み、

前記方法は、ペントサンポリ硫酸またはその許容される塩を含む前記医薬組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含み、前記無菌性持続性術後関節痛が、関節形成術の結果生じる関節内疼痛である、医薬組成物。

【請求項２】

前記無菌性持続性術後関節痛が、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される少なくとも１つの関節におけるものである、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記少なくとも１つの関節が膝である、請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記関節形成術が、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される関節部分置換術である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記関節形成術が、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択さ

れる関節全置換術である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記無菌性持続性痛が、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、および凝りからなる群から選択される状態によって引き起こされる関節内持続痛である、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記哺乳動物が、前記術後関節痛に加えてさらなる関節炎状態に罹患しており、前記さらなる関節炎状態が関節リウマチ、変形性関節症または変性変形性関節症である、請求項１から６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記さらなる関節炎状態が、前記術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものであり、かつ第２の関節における疼痛が、低減する、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記第２の関節が、１つの膝関節であり、前記術後痛によって影響される関節が、別の膝関節である、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される、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】
前記ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
処置が、前記ペントサンポリ硫酸またはその許容される前記塩を、用量あたり、前記哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約２ｍｇ；約０．５～約１ｍｇ；約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの有効量または約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で前記哺乳動物に投与することによる、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記有効量が、用量あたり、前記哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記固定用量が、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記処置が、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射もしくは関節周囲注射の投与による；局所投与による；坐剤を介する、または経口投与による、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
ヒト患者への投与が、１日１回、週２回または週３回の処置レジメンで投薬することによる、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
ヒトへの投与が、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１８】
ヒト患者における疼痛が、数値化スケール（ＮＲＳ）を使用することによって決定された場合に低減する、請求項１から１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
哺乳動物における無菌性持続性術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ペントサンポリ硫酸またはその許容される塩の使用であって、前記無菌性持続性術後関節痛が、関節形成術の結果生じる関節内疼痛である、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳動物における術後関節痛の処置のための、ポリ硫酸化多糖類およびその組成物の医学的使用に関する。特に、本発明は、関節形成術後の無菌性持続痛の処置におけるポリ硫酸化多糖類の使用に関する。
【０００２】
背景
関節形成術における術後痛
関節形成術または置換術は、非外科的処置が上手くいかないことがわかっている末期変形性関節症および関節リウマチなどの消耗性疾患の疼痛なく生活する機会を患者に提供する。それにも拘わらず、関節形成術は良好な疼痛緩和を提供し生活の質を改善するが、最大で２０％の患者が持続痛を訴える［１］。特に、無菌性持続痛は、外科手術の１年後であっても解消しないことがある。これは、疼痛を低減するために関節形成術を選んだ患者にとっては明らかに満足できるものではない。さらに、臨床転帰が満足できないものである場合、医療制度に対するコストが増大する。
【０００３】
術後関節痛の早期かつ正確な診断は、処置を最適化するための鍵である。敗血性疼痛または人工関節周囲骨折によって引き起こされる疼痛の診断は比較的明らかであるが、無菌性疼痛の診断はそれほど明確ではない。したがって、無菌性持続性術後関節痛の処置を成功させることは困難である。
【０００４】
最近の研究により、膝関節全置換術後の無菌性持続性関節痛は、関節外変形性関節症もしくは虚血壊死などの関節外の原因、または多くの場合、人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含むいくつかの関節内の原因の結果生じ得ることが示されている。無菌性持続痛の処置は、最終的には再置換術を含むと報告されている［１］。
【０００５】
再置換術は、複雑であり、疼痛が軽減されないリスクが付いて回り、一部の例では、有害であり得る。代替手段は、体重負荷の低減および理学療法と組み合わせた鎮痛薬または抗炎症薬の使用を含む標準的な非外科的処置である［２］。しかしながら、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）および副腎皮質ステロイドは、骨治癒および軟骨の代謝に対する負の効果を有することがわかった（［３］～［６］）。骨折のリスクは、外傷的なものと、自然発生によるものの両方とも、連続的な副腎皮質ステロイド療法を受ける対象において高い［５］。
【０００６】
したがって、術後関節痛、特に、診断が困難であり、処置が困難である無菌性持続痛を管理するのに現在利用可能な限られた数の選択肢を拡大するために、ＮＳＡＩＤまたは副腎皮質ステロイドの負の効果を有しない医薬品が必要である。
【０００７】
ポリ硫酸化多糖類
ヘパリンおよびペントサンポリ硫酸塩、キトサンポリ硫酸塩、フカンなどの構造的に関連するポリ硫酸化多糖類は、抗凝固剤として数年にわたって使用されている［７～１２］

。ペントサンポリ硫酸塩（ＰＰＳ）は、ヘパリンよりも弱い抗凝固剤である［７、９、１１］が、血栓溶解剤として術後に、および予防的に使用されている［１２］。経口および髄腔内経路により投与される場合、ＰＰＳは間質性膀胱炎（膀胱の炎症）の処置のために使用されている［１３～１５］。実際、ＰＰＳは、間質性膀胱炎のために現在処方されている薬物ＥＬＭＩＲＯＮ（登録商標）における活性薬剤である。骨粗鬆症におけるＰＰＳの使用［１７］；および骨髄浮腫におけるＰＰＳの使用［１８］と同様、喘息、アレルギー性鼻炎、および／または慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）などの炎症状態の処置におけるＰＰＳの使用の可能性も記載されている［１６］。

【０００８】

概要

本発明は、ＰＰＳ処置が、関節形成術後の対象における持続性の術後痛を低減させるという驚くべき発見に基づく。本発明はまた、ＰＰＳ処置が対象における変形性関節症疼痛および持続性の術後関節痛を低減させるという驚くべき発見に基づく。疼痛の低減に加えて、ＰＰＳ処置は、関節機能を改善し、骨髄浮腫病変を減少させることが見出され、有害事象は報告されていない。

【０００９】

したがって、ＰＰＳは、疼痛低減活性の可能性を有するＮＳＡＩＤおよび副腎皮質ステロイドに対する改善された代替的な医薬品選択肢であり得る。この知見は、術後痛に罹患している対象における処置選択肢としての、ならびに術後痛および変形性関節症などの関節炎状態に罹患している対象における処置選択肢としてのＰＰＳの潜在的な有効性を示唆する。

【００１０】

第１の態様によれば、哺乳動物における術後関節痛の処置のための方法であって、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を哺乳動物に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１１】

第２の態様によれば、哺乳動物における術後関節痛の処置のための、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物が提供される。

【００１２】

第３の態様によれば、哺乳動物における術後関節痛の処置における使用のための、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物が提供される。

【００１３】

第４の態様によれば、哺乳動物における術後関節痛の処置における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用が提供される。

【００１４】

第５の態様によれば、哺乳動物における術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用が提供される。

【００１５】

本明細書で別途定義されない限り、本出願に関連して使用される科学用語および技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。さらに、文脈によって別途要求されない限り、単数形の用語は、複数を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。したがって、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「１つの（a）」、「１つの（an）」および「ｔｈｅ」は、文脈が別途明確に指摘しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、用語「関節（an articulating joint）」は、文脈が別途明確に指摘しない限り、「１または複数の関節（one or more articulating joints）」を意味する。

【００１６】

本明細書に提供される定義に関して、別途記述されないか、または文脈から暗黙的でない限り、定義される用語および語句は、提供される意味を含む。別途明示的に記述されないか、または文脈から明らかでない限り、以下の用語および語句は、その用語または語句

が関連する業界における当業者によって獲得された意味を排除しない。本発明の範囲は特許請求の範囲によってのみ限定されるため、定義は、特定の実施形態を記載するのを助けるために提供され、特許請求された発明を限定することを意図するものではない。

【００１７】

本明細書を通して、本発明の様々な態様および成分を、範囲形式で提示することができる。範囲形式は、便宜上含まれるものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定と解釈されるべきではない。したがって、範囲の記載は、具体的に示されない限り、具体的に開示される全ての可能なサブ範囲ならびにその範囲内の個々の数値を有すると考えるべきである。例えば、１～５などの範囲の記載は、１～２、１～３、１～４、２～３、２～４、２～５、３～４などの具体的に開示されるサブ範囲、ならびに記載される範囲内の個々の数および部分的な数、例えば、１、２、３、４、および５を有すると考えるべきである。これは、開示される範囲の幅に関係なく適用される。特定の値が必要とされる場合、これらのものは本明細書に示される。

【００１８】

用語「許容される賦形剤」は、生理的に適合し、本明細書に記載される化合物またはその使用にとって有害ではない、溶媒、希釈剤、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などの賦形剤または薬剤を含む。薬学的に活性な物質の組成物を調製するためのそのような担体および薬剤の使用は、当業界で周知である（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005を参照されたい）。

【００１９】

用語「許容される塩」としては、限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；およびトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩が挙げられる。

【００２０】

塩基塩としては、限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウム、トリエチルアミンから形成される塩、エタノールアミンと共に形成されるものなどのアルコキシアンモニウムおよびエチレンジアミンから形成される塩などのアルキルアンモニウム、塩素またはアルギニン、リシンもしくはヒスチジンなどのアミノ酸などの薬学的に許容されるカチオンと共に形成されるものが挙げられる。許容される塩の種類およびその形成に関する一般的な情報は、当業者には公知であり、"Handbook of Pharmaceutical salts" P.H. Stahl, C.G.Wermuth, Ist edition, 2002, Wiley- VCHなどの一般的な教科書に記載されている。

【００２１】

化合物の「投与」および／または化合物を「投与すること」という用語は、処置を必要とする個体に本発明の化合物を提供することを意味すると理解されるべきである。

【００２２】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物ならびに特定の量の特定の成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図される。

【００２３】

本明細書を通じて、単語「含む（comprise）」、または「含む（comprises）」もしくは「含むこと（comprising）」などの変形は、記述された要素、整数もしくはステップ、または要素、整数もしくはステップの群の含有を意味するが、任意の他の要素、整数もしくはステップ、または要素、整数もしくはステップの群の排除を意味するものではな

いことが理解されるであろう。

【００２４】

本発明は、哺乳動物対象の処置に関する。「哺乳動物」対象の処置は、「患者」または「個体」の処置を指すこともある。「哺乳動物」対象は、特定の症状もしくは処置の必要性を示唆する症状の臨床兆候を呈している、状態について処置される、または処置すべき状態であると診断されている。

【００２５】

したがって、本発明は、別途具体的に指摘しない限り、ヒトおよび他の非ヒト哺乳動物に適用可能であると理解されるべきである。ヒトは、男性または女性であってもよい。他の非ヒト哺乳動物は、霊長類、家畜および農業用動物（例えば、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ）、ネコおよびイヌなどの家庭用ペット、パフォーマンス用動物（例えば、競走馬、ラクダ、グレーハウンド）、実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット）ならびに通常は野生に存在するが、そのような動物が動物園、野生動物公園などにいるという理由で処置の影響を受けやすい動物であってもよい。

【００２６】

本明細書で使用される場合、用語「処置すること」、「処置する」または「処置」およびその変形は、臨床病理の経過中に対象の自然の経過を変化させるように設計される臨床介入を指す。処置の望ましい効果としては、疾患進行速度の低下、疾患状態の改善または緩和、および寛解または予後の改善が挙げられる。対象は、例えば、上記処置の転帰のうちの１つまたは複数が達成される場合、上手く「処置される」。本明細書で使用される場合、用語「処置すること」、「処置する」または「処置」およびその変形は、臨床病理の経過の発生を回避するように設計される臨床介入を指すと理解される、「防止すること」、「防止する」または「防止」を包含する。

【００２７】

「有効量」は、「治療有効」量を包含し、特定の疾患（例えば、骨髄浮腫）の測定可能な改善をもたらすのに必要とされる少なくとも最小の濃度または量を指す。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体における望ましい応答を惹起するＰＰＳの能力などの因子に応じて変化してもよい。有効量はまた、ＰＰＳの任意の毒性効果または有害効果を、治療的に有益な効果が上回るものである。「有効量」はまた、所望の防止結果をもたらすのに必要とされる薬物の量または薬物投与の速度を指す、「予防有効」量も包含する。

【００２８】

実施形態の記載

本開示は、哺乳動物における術後関節痛の処置のための方法であって、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を哺乳動物に投与するステップを含む方法に関する。

【００２９】

好ましくは、術後関節痛は、少なくとも１つの関節におけるものである。少なくとも１つの関節は、好ましくは、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される。好ましくは、少なくとも１つの関節は、膝である。

【００３０】

好ましくは、術後痛が、関節形成術の結果生じる。

【００３１】

関節形成術は、好ましくは、関節全置換術である。好ましくは、関節全置換術は、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択される。関節全置換術は、好ましくは、膝関節全置換術である。

【００３２】

関節形成術は、好ましくは、関節部分置換術である。好ましくは、関節部分置換術は、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される。

関節部分置換術は、好ましくは、膝関節部分置換術である。
【００３３】
好ましくは、術後関節痛は、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される。術後関節痛は、好ましくは持続痛である。好ましくは、持続痛は、敗血性持続痛である。持続痛は、好ましくは、人工関節周囲骨折によって引き起こされる。
【００３４】
好ましくは、持続痛は、無菌性持続痛である。無菌性持続痛は、好ましくは、関節内無菌性持続痛である。好ましくは、関節内無菌性持続痛は、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含む群から選択される状態によって引き起こされる。無菌性持続痛は、好ましくは、関節外無菌性持続痛である。好ましくは、関節外無菌性持続痛は、関節外変形性関節症または関節外虚血壊死によって引き起こされる。
【００３５】
好ましくは、哺乳動物は、術後関節痛に加えて、さらなる関節炎状態に罹患している。さらなる関節炎状態は、好ましくは、関節リウマチまたは変形性関節症から選択される。好ましくは、さらなる関節炎状態は、関節リウマチである。さらなる関節炎状態は、好ましくは、変形性関節症である。好ましくは、変形性関節症は、変性変形性関節症である。さらなる関節炎状態は、好ましくは、術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである。好ましくは、第２の関節は、１つの膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、別の膝関節である。ヒト患者において、第２の膝関節は、好ましくは、左膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、右膝関節である。
【００３６】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、キトサンポリ硫酸、デルマタンポリ硫酸スロデキシド、デキストラン硫酸、ポリ硫酸化イヌリン、硫酸化ラクトビオン酸アミド、硫酸化ビスアルドン酸アミド、スクロースオクタ硫酸、フコイダン－１、フコイダン－２、硫酸化ベーターシクロデキストリン、硫酸化ガンマ－シクロデキストリンおよび限定されるものではないが、イノシトール六硫酸を含む低分子硫酸化化合物からなる群から選択される。
【００３７】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。
【００３８】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される。
【００３９】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である。
【００４０】
１つの好ましい実施形態では、ＮａＰＰＳは、Ｂｅｎｅ－ＰｈａｒｍａＣｈｅｍ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ ＫＧ、Ｇｅｒｅｔｓｒｉｅｄ、ＧｅｒｍａｎｙによってＵＳ ＦＤＡおよびＥｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ ＥＭＥＡに提出された明細書に従って製造される。
【００４１】
好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、用量あたり、哺乳

動物１ｋｇあたり、約０．５～約２ｍｇの有効量で哺乳動物に投与することによる。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり、約０．５～約１ｍｇ；約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの範囲にある。好ましくは、有効量は、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、１．０ｍｇまたは２．０ｍｇである。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである。

【００４２】

好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で哺乳動物に投与することによる。固定用量は、好ましくは、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇまたは約３００ｍｇである。好ましくは、固定用量は、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである。

【００４３】

当業者であれば、様々な経路による投与にとって好適なＰＰＳおよびＰＰＳ組成物を、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005などの本分野における標準的な教科書を参照して製剤化することができることを認識するであろう。これらの組成物は、注射、経口（消化管薬物吸収拡張剤および増強剤を含有する錠剤およびカプセル剤を含む）、静脈内などによるものを含む。

【００４４】

好ましくは、処置は、注射の投与、局所投与、坐剤を介する、または経口投与による。処置は、好ましくは、注射の投与による。好ましくは、注射は、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射または関節周囲注射から選択される。処置は、好ましくは、皮下（ＳＣ）注射の投与による。好ましくは、皮下（ＳＣ）注射は、遅いＳＣ注射である。

【００４５】

好ましくは、ヒトへの投与は、１日１回、週２回、または週３回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。

【００４６】

好ましくは、処置レジメンにおいて投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量は、約２００～４０００ｍｇである。

【００４７】

処置は個体に適応させることができることが認識されるであろう。例えば、投薬量を、より重いか、またはより軽い体重の個体に応じて調整することができる。処置レジメンを、対象が経験する疼痛の重症度に応じて適応させることもできる。患者が高レベルの疼痛を経験している一部の例では、できるだけ早くＰＰＳの治療負荷に達することが望ましい。これは、例えば、疼痛が解消するまで毎日、約１．０ｍｇ／ｋｇ以上のＰＰＳの投与を必要としてもよい。

【００４８】

投与が注射による場合、これは通常、看護師／医師によって臨床状況で実行される。当業者であれば、処置の成功の鍵は、組織病変の近くで最適な治療用量を達成するのに十分なＰＰＳを対象に投与することであることを理解できる。ＰＰＳが結合組織に蓄積することは公知であるため、負荷を、経時的に、例えば、４～５日にわたって１ｋｇあたり１ｍｇのＰＰＳの日用量を達成することができる。重症な慢性の症例について、対象は１年あ

たり１回を超える、おそらく、１年あたり２回または３回の処置経過を必要としてもよいことが予想される。

【００４９】

安全性の観点から、より長期間にわたる、少ない投与頻度、より低用量の範囲（１～２ｍｇのＰＰＳ／ｋｇまたは約２５～５０ｍｇの固定用量）が好ましい。これは、ＰＰＳが公知の抗凝固剤であり、任意の開放創の出血を促す可能性がある、より高用量（３ｍｇのＰＰＳ／ｋｇを超える、または約１５０～２００ｍｇの固定用量）を用いて基底ＡＰＴを上昇させることができるためである。

【００５０】

注射による投与が好ましいが、ＰＰＳの経口または局所製剤を、初期ＩＭまたはＳＣＰＰＳ処置のためのフォローアップ（維持用量）として使用することができる。これは、経口投与にも適用可能である。ＩＶ輸注による投与のためには、１日に０．５～１ｍｇのＰＰＳ／ｋｇのより低用量が好ましい。

【００５１】

本開示はまた、他の治療剤と、ポリ硫酸化多糖類との同時投与も企図する。他の治療剤を本発明の化合物と共に使用する場合、それらを、例えば、米医薬品便覧（ＰＤＲ）に記載された量またはそうでなければ、当業者によって決定された量で使用することができる。

【００５２】

任意の特定の患者のための特定の用量レベルおよび投薬量の頻度は、変化してもよく、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出の速度、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、ならびに療法を受ける宿主を含む様々な因子に依存することが理解されるであろう。例えば、大きい動物は、より大きい用量を必要とすることが理解される。例示のために、ウマのような大きい動物は、約４０００ｍｇの固定用量を必要とし得る。

【００５３】

本開示の処置の好適性の決定を、イメージング技術の使用によって確立することができる。例えば、関節の状態、疾患または障害の診断を、ＭＲＩの使用による骨髄浮腫病変（ＢＭＥＬ）の診断によって実施することができる。

【００５４】

骨髄浮腫病変

骨髄浮腫病変（ＢＭＥＬ）は、軟骨下骨に生じ、例えば、変形性関節症患者における疼痛（［１９］～［２１］）および軟骨変性（［２２］～［２５］）を含む症状の重症度を描くＭＲＩによって検出される変化である。ＢＭＥＬは、一般的には、脂肪抑制プロトン密度またはＴ２加重シーケンスを使用して評価される。脂肪抑制Ｔ２加重および脂肪抑制プロトン密度加重シーケンスにおいて、ＢＭＥＬは、高強度シグナルとして出現する［２６］。

【００５５】

ＢＭＥＬと関連するＭＲＩシグナルは、小柱微小骨折および骨髄内虚脱の領域での血液および間質液（浸潤マクロファージを含む）の濃度の増加から生じると考えられる［２６］。空間分解能および多断面再構成の改善は、特に、軟骨のイメージングのための、３Ｄ高速回転エコーシーケンスの潜在的な役割を提供する［２７］。

【００５６】

これに関して、ＭＲＩを使用するＢＭＥＬのアセスメントは、変形性膝関節症などの変形性関節症状態のモニタリングにかなりの関心がもたれるようになった。

【００５７】

ＢＭＥＬおよび変形性膝関節症

変形性膝関節症を有する患者は、膝のＭＲＩ上でシグナル強度が増大した領域として出現するＢＭＥＬを示し、確立された疾患では、ＢＭＥＬは、膝の疼痛［２０］、変形性膝関節症のＸ線所見の進行［２８］およびＭＲＩに基づく軟骨損失（［２３］、［２９］）を含む疾患重症度および疾患進行と関連する。さらに、進行性変形性関節症では、ＢＭＥ

Ｌは、持続し、軟骨損失の関連する増加と共にサイズが拡大する可能性がより高い［２３］。さらに、ＢＭＥＬの重症度は、膝関節形成術のリスクと相関することが示されている［３０］。

【００５８】

ＢＭＥＬと、疼痛および軟骨損失との強い関連から、関節疾患進行および例えば、変形性膝関節症における療法をモニタリングするためにこの構造的病変を標的とすることへの薬学的関心が高まっている（［３１］～［３３］）。したがって、ＭＲＩによるＢＭＥＬのイメージングは関節に影響する状態、疾患または障害の診断のための道具になっただけでなく、臨床転帰の測定のための道具にもなった。

【００５９】

本開示は、哺乳動物における疼痛の低減および／または臨床転帰としての哺乳動物における機能の改善を企図する。臨床転帰を、患者により報告される転帰測定手段を使用して測定することもできる。患者が報告した疼痛および／または機能的転帰を使用してもよい。これらのものとしては、疼痛に関する数値化スケール（ＮＲＳ）［３４］；機能に関するリスホルム膝スコア［３５］；疼痛、症状、機能および生活の質に関する膝関節損傷と変形性関節症転帰スコア（ＫＯＯＳ）［３６］が挙げられる。

【００６０】

好ましくは、哺乳動物における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。好ましくは、さらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛およびさらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。

【００６１】

好ましくは、ヒト患者における疼痛は、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に低減する。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、評価尺度である。好ましくは、評価尺度は、本明細書に記載される数値化スケール（ＮＲＳ）である。

【００６２】

哺乳動物における機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。好ましくは、哺乳動物の関節機能は、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。哺乳動物の膝関節機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。

【００６３】

好ましくは、ヒト患者における膝関節機能は、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に改善される。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、本明細書に記載のリスホルム膝スコアである。

【００６４】

好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、減少する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは減少する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の体積は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の減少は、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。

【００６５】

好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、解消する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは解消する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、解消する。骨髄浮腫病変の解消は、好ましくは、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。

【００６６】

本開示は、哺乳動物における術後関節痛の処置のための、ポリ硫酸化多糖類またはその

許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物に関する。

【００６７】

本開示は、哺乳動物における術後関節痛の処置における使用のための、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物に関する。

【００６８】

本開示はまた、哺乳動物における術後関節痛の処置のための上記の組成物または哺乳動物における術後関節痛の処置における使用のための上記組成物であって、好ましくは、術後関節痛が少なくとも１つの関節におけるものである、組成物も企図する。少なくとも１つの関節は、好ましくは、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される。好ましくは、少なくとも１つの関節は、膝である。

【００６９】

好ましくは、術後痛が、関節形成術の結果生じる。

【００７０】

関節形成術は、好ましくは、関節全置換術である。好ましくは、関節全置換術は、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択される。関節全置換術は、好ましくは、膝関節全置換術である。

【００７１】

関節形成術は、好ましくは、関節部分置換術である。好ましくは、関節部分置換術は、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される。関節部分置換術は、好ましくは、膝関節部分置換術である。

【００７２】

好ましくは、術後関節痛は、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される。術後関節痛は、好ましくは、持続痛である。好ましくは、持続痛は、敗血性持続痛である。持続痛は、好ましくは、人工関節周囲骨折によって引き起こされる。

【００７３】

好ましくは、持続痛は、無菌性持続痛である。無菌性持続痛は、好ましくは、関節内無菌性持続痛である。好ましくは、関節内無菌性持続痛は、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含む群から選択される状態によって引き起こされる。無菌性持続痛は、好ましくは、関節外無菌性持続痛である。好ましくは、関節外無菌性持続痛は、関節外変形性関節症または関節外虚血壊死によって引き起こされる。

【００７４】

好ましくは、哺乳動物は、術後関節痛に加えて、さらなる関節炎状態に罹患している。さらなる関節炎状態は、好ましくは、関節リウマチまたは変形性関節症から選択される。好ましくは、さらなる関節炎状態は、関節リウマチである。さらなる関節炎状態は、好ましくは、変形性関節症である。好ましくは、変形性関節症は、変性変形性関節症である。さらなる関節炎状態は、好ましくは、術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである。好ましくは、第２の関節は、１つの膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、別の膝関節である。ヒト患者において、第２の膝関節は、好ましくは、左膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、右膝関節である。

【００７５】

好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、キトサンポリ硫酸、デルマタンポリ硫酸スロデキシド、デキストラン硫酸、ポリ硫酸化イヌリン、硫酸化ラクトビオン酸アミド、硫酸化ビスアルドン酸アミド、スクロースオクタ硫酸、フコイダン－１、フコイダン－２、硫酸化ベーター シクロデキストリン、硫酸化ガンマ－シクロデキストリンおよび限定されるものではないが、イノシトール六硫酸を含む低分子硫酸化化合物からなる群から選択される。

【００７６】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。
【００７７】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。
【００７８】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される。
【００７９】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である。
【００８０】
１つの好ましい実施形態では、ＮａＰＰＳは、Ｂｅｎｅ－ＰｈａｒｍａＣｈｅｍ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ ＫＧ、Ｇｅｒｅｔｓｒｉｅｄ、ＧｅｒｍａｎｙによってＵＳ ＦＤＡおよびＥｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ ＥＭＥＡに提出された明細書に従って製造される。
【００８１】
好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり、約０．５～約２ｍｇの有効量で哺乳動物に投与することによる。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり、約０．５～約１ｍｇ；約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの範囲にある。好ましくは、有効量は、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである。
【００８２】
好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で哺乳動物に投与することによる。固定用量は、好ましくは、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇまたは約３００ｍｇである。好ましくは、固定用量は、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである。
【００８３】
好ましくは、処置は、注射の投与、局所投与、坐剤を介する、または経口投与による。処置は、好ましくは、注射の投与による。好ましくは、注射は、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射または関節周囲注射から選択される。処置は、好ましくは、皮下（ＳＣ）注射の投与による。好ましくは、皮下（ＳＣ）注射は、遅いＳＣ注射である。
【００８４】
好ましくは、ヒトへの投与は、１日１回、週２回、または週３回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。

【００８５】
好ましくは、処置レジメンにおいて投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量は、約２００～４０００ｍｇである。
【００８６】
好ましくは、哺乳動物における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。好ましくは、さらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛およびさらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。
【００８７】
好ましくは、ヒト患者における疼痛は、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に低減する。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、評価尺度である。好ましくは、評価尺度は、本明細書に記載される数値化スケール（ＮＲＳ）である。
【００８８】
哺乳動物における機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。好ましくは、哺乳動物の関節機能は、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。哺乳動物の膝関節機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。
【００８９】
好ましくは、ヒト患者における膝関節機能は、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に改善される。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、本明細書に記載のリスホルム膝スコアである。
【００９０】
好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、減少する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは減少する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の体積は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の減少は、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。
【００９１】
好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、解消する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは解消する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、解消する。骨髄浮腫病変の解消は、好ましくは、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。
【００９２】
本開示は、哺乳動物における術後関節痛の処置における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用に関する。
【００９３】
本開示は、哺乳動物における術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用に関する。
【００９４】
本開示はまた、哺乳動物における術後関節痛の処置における、ポリ硫酸化多糖類もしくはその許容される塩の使用または哺乳動物における術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ポリ硫酸化多糖類もしくはその許容される塩の使用であって、好ましくは、術後関節痛が少なくとも１つの関節におけるものである、使用も企図する。少なくとも１つの関節は、好ましくは、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される。好ましくは、少なくとも１つの関節は、膝である。
【００９５】
好ましくは、術後関節痛が、関節形成術の結果生じる。

【００９６】
関節形成術は、好ましくは、関節全置換術である。好ましくは、関節全置換術は、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択される。関節全置換術は、好ましくは、膝関節全置換術である。
【００９７】
関節形成術は、好ましくは、関節部分置換術である。好ましくは、関節部分置換術は、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される。関節部分置換術は、好ましくは、膝関節部分置換術である。
【００９８】
好ましくは、術後痛は、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される。術後関節痛は、好ましくは持続痛である。好ましくは、持続痛は、敗血性持続痛である。持続痛は、好ましくは、人工関節周囲骨折によって引き起こされる。
【００９９】
好ましくは、持続痛は、無菌性持続痛である。無菌性持続痛は、好ましくは、関節内無菌性持続痛である。好ましくは、関節内無菌性持続痛は、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含む群から選択される状態によって引き起こされる。無菌性持続痛は、好ましくは、関節外無菌性持続痛である。好ましくは、関節外無菌性持続痛は、関節外変形性関節症または関節外虚血壊死によって引き起こされる。
【０１００】
好ましくは、哺乳動物は、術後関節痛に加えて、さらなる関節炎状態に罹患している。さらなる関節炎状態は、好ましくは、関節リウマチまたは変形性関節症から選択される。好ましくは、さらなる関節炎状態は、関節リウマチである。さらなる関節炎状態は、好ましくは、変形性関節症である。好ましくは、変形性関節症は、変性変形性関節症である。さらなる関節炎状態は、好ましくは、術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである。好ましくは、第２の関節は、１つの膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、別の膝関節である。ヒト患者において、第２の膝関節は、好ましくは、左膝関節であり、術後痛によって影響される関節は、右膝関節である。
【０１０１】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、キトサンポリ硫酸、デルマタンポリ硫酸スロデキシド、デキストラン硫酸、ポリ硫酸化イヌリン、硫酸化ラクトビオン酸アミド、硫酸化ビスアルドン酸アミド、スクロースオクタ硫酸、フコイダン－１、フコイダン－２、硫酸化ベーター－シクロデキストリン、硫酸化ガンマ－シクロデキストリンおよび限定されるものではないが、イノシトール六硫酸を含む低分子硫酸化化合物からなる群から選択される。
【０１０２】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。
【０１０３】
好ましくは、ポリ硫酸化多糖類は、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される。
【０１０４】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）か

らなる群から選択される。
【０１０５】
好ましくは、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）は、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である。
【０１０６】
１つの好ましい実施形態では、ＮａＰＰＳは、Ｂｅｎｅ－ＰｈａｒｍａＣｈｅｍ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ ＫＧ、Ｇｅｒｅｔｓｒｉｅｄ、ＧｅｒｍａｎｙによってＵＳ ＦＤＡおよびＥｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ ＥＭＥＡに提出された明細書に従って製造される。
【０１０７】
好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり、約０．５～約２ｍｇの有効量で哺乳動物に投与することによる。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり、約０．５～約１ｍｇ；約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの範囲にある。好ましくは、有効量は、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである。有効量は、好ましくは、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである。
【０１０８】
好ましくは、処置は、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で哺乳動物に投与することによる。固定用量は、好ましくは、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇまたは約３００ｍｇである。好ましくは、固定用量は、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである。
【０１０９】
好ましくは、処置は、注射の投与、局所投与、坐剤を介する、または経口投与による。処置は、好ましくは、注射の投与による。好ましくは、注射は、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射または関節周囲注射から選択される。処置は、好ましくは、皮下（ＳＣ）注射の投与による。好ましくは、皮下（ＳＣ）注射は、遅いＳＣ注射である。
【０１１０】
好ましくは、ヒトへの投与は、１日１回、週２回、または週３回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる。ヒトへの投与は、好ましくは、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。好ましくは、ヒトへの投与は、６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる。
【０１１１】
好ましくは、処置レジメンにおいて投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量は、約２００～４０００ｍｇである。
【０１１２】
好ましくは、哺乳動物における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。好ましくは、さらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。術後関節痛およびさらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛は、好ましくは、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する。
【０１１３】
好ましくは、ヒト患者における疼痛は、患者により報告される転帰測定手段を使用する

ことによって決定された場合に低減する。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、評価尺度である。好ましくは、評価尺度は、本明細書に記載される数値化スケール（ＮＲＳ）である。

【０１１４】

哺乳動物における機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。好ましくは、哺乳動物の関節機能は、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。哺乳動物の膝関節機能は、好ましくは、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される。

【０１１５】

好ましくは、ヒト患者における膝関節機能は、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に改善される。患者により報告される転帰測定手段は、好ましくは、本明細書に記載のリスホルム膝スコアである。

【０１１６】

好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、減少する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは減少する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の体積は、減少する。好ましくは、骨髄浮腫病変の減少は、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。

【０１１７】

好ましくは、骨髄浮腫病変の存在は、解消する。変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、好ましくは解消する。好ましくは、第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在は、解消する。骨髄浮腫病変の解消は、好ましくは、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる。

【０１１８】

例示的実施形態

１．哺乳動物における術後関節痛の処置のための方法であって、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を哺乳動物に投与するステップを含む方法。

【０１１９】

２．術後関節痛が少なくとも１つの関節におけるものである、例示的実施形態１に記載の方法。

【０１２０】

３．少なくとも１つの関節が、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される、例示的実施形態２に記載の方法。

【０１２１】

４．少なくとも１つの関節が膝である、例示的実施形態３に記載の方法。

【０１２２】

５．術後痛が関節形成術の結果生じる、例示的実施形態１から４のいずれか１つに記載の方法。

【０１２３】

６．関節形成術が関節全置換術である、例示的実施形態５に記載の方法。

【０１２４】

７．関節全置換術が、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択される、例示的実施形態６に記載の方法。

【０１２５】

８．関節形成術が膝関節全置換術である、例示的実施形態７に記載の方法。

【０１２６】

９．関節形成術が関節部分置換術である、例示的実施形態５に記載の方法。

【０１２７】

１０．関節部分置換術が、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術

、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される、例示的実施形態９に記載の方法。

【０１２８】

１１．関節部分置換術が、膝関節部分置換術である、例示的実施形態１０に記載の方法。

【０１２９】

１２．術後関節痛が、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される、例示的実施形態１から１１のいずれか１つに記載の方法。

【０１３０】

１３．術後関節痛が、持続痛である、例示的実施形態１２に記載の方法。

【０１３１】

１４．持続痛が、敗血性持続痛である、例示的実施形態１３に記載の方法。

【０１３２】

１５．持続痛が、人工関節周囲骨折によって引き起こされる、例示的実施形態１３に記載の方法。

【０１３３】

１６．持続痛が、無菌性持続痛である、例示的実施形態１３に記載の方法。

【０１３４】

１７．無菌性持続痛が、関節内無菌性持続痛である、例示的実施形態１６に記載の方法。

【０１３５】

１８．関節内無菌性持続痛が、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含む群から選択される状態によって引き起こされる、例示的実施形態１７に記載の方法。

【０１３６】

１９．無菌性持続痛が、関節外無菌性持続痛である、例示的実施形態１６に記載の方法。

【０１３７】

２０．関節外無菌性持続痛が、関節外変形性関節症または関節外虚血壊死によって引き起こされる、例示的実施形態１９に記載の方法。

【０１３８】

２１．哺乳動物が、術後関節痛に加えて、さらなる関節炎状態に罹患している、例示的実施形態１から２０のいずれか１つに記載の方法。

【０１３９】

２２．さらなる関節炎状態が、関節リウマチまたは変形性関節症から選択される、例示的実施形態２１に記載の方法。

【０１４０】

２３．さらなる関節炎状態が、関節リウマチである、例示的実施形態２２に記載の方法。

【０１４１】

２４．さらなる関節炎状態が、変形性関節症である、例示的実施形態２２に記載の方法。

【０１４２】

２５．変形性関節症が、変性変形性関節症である、例示的実施形態２４に記載の方法。

【０１４３】

２６．さらなる関節炎状態が、術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである、例示的実施形態２１から２５のいずれか１つに記載の方法。

【０１４４】

２７．第２の関節が、１つの膝関節であり、術後痛によって影響される関節が、別の膝関節である、例示的実施形態２６に記載の方法。

【０１４５】

２８．ヒト患者において、第２の膝関節が、左膝関節であり、術後痛によって影響される関節が、右膝関節である、例示的実施形態２７に記載の方法。

【０１４６】

２９．ポリ硫酸化多糖類が、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペ

ントサンポリ硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、キトサンポリ硫酸、デルマタンポリ硫酸スロデキシド、デキストラン硫酸、ポリ硫酸化イヌリン、硫酸化ラクトビオン酸アミド、硫酸化ビスアルドン酸アミド、スクロースオクタ硫酸、フコイダン－１、フコイダン－２、硫酸化ベータシクロデキストリン、硫酸化ガンマシクロデキストリンおよび限定されるものではないが、イノシトール六硫酸を含む低分子硫酸化化合物からなる群から選択される、例示的実施形態１から２８のいずれか１つに記載の方法。

【０１４７】

３０．ポリ硫酸化多糖類が、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される、例示的実施形態２９に記載の方法。

【０１４８】

３１．ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される、例示的実施形態３０に記載の方法。

【０１４９】

３２．ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である、例示的実施形態３１に記載の方法。

【０１５０】

３３．処置が、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約２ｍｇの有効量で哺乳動物に投与することによる、例示的実施形態１から３２のいずれか１つに記載の方法。

【０１５１】

３４．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約１ｍｇ、約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの範囲にある、例示的実施形態３３に記載の方法。

【０１５２】

３５．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである、例示的実施形態３３に記載の方法。

【０１５３】

３６．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである、例示的実施形態３３に記載の方法。

【０１５４】

３７．処置が、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で哺乳動物に投与することによる、例示的実施形態１から３２のいずれか１つに記載の方法。

【０１５５】

３８．固定用量が、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇまたは約３００ｍｇである、例示的実施形態３７に記載の方法。

【０１５６】

３９．固定用量が、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである、例示的実施形態３７に記載の方法。

【０１５７】

４０．処置が、注射の投与、局所投与、坐剤を介する、または経口投与による、例示的実施形態１から３９のいずれか１つに記載の方法。

【０１５８】

４１．処置が、注射の投与による、例示的実施形態４０に記載の方法。

【０１５９】
４２．注射が、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射または関節周囲注射から選択される、例示的実施形態４１に記載の方法。
【０１６０】
４３．処置が、皮下注射の投与または遅い皮下（ＳＣ）注射の投与による、例示的実施形態４２に記載の方法。
【０１６１】
４４．ヒトへの投与が、１日１回、週２回または週３回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態４０から４３のいずれか１つに記載の方法。
【０１６２】
４５．ヒトへの投与が、週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態４４に記載の方法。
【０１６３】
４６．ヒトへの投与が、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態４５に記載の方法。
【０１６４】
４７．ヒトへの投与が、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる、または６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態４６に記載の方法。
【０１６５】
４８．処置レジメンで投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量が、約２００～約４０００ｍｇである、例示的実施形態４７に記載の方法。
【０１６６】
４９．哺乳動物における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態１から４８のいずれかに記載の方法。
【０１６７】
５０．術後関節痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態４９に記載の方法。
【０１６８】
５１．さらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態４９に記載の方法。
【０１６９】
５２．術後関節痛およびさらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態４９に記載の方法。
【０１７０】
５３．ヒト患者における疼痛が、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に低減する、例示的実施形態４９から５２のいずれか１つに記載の方法。
【０１７１】
５４．患者により報告される転帰測定手段が、評価尺度である、例示的実施形態５３に記載の方法。
【０１７２】
５５．評価尺度が、本明細書に記載の数値化スケール（ＮＲＳ）である、例示的実施形態５４に記載の方法。
【０１７３】
５６．哺乳動物における機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態１から５５のいずれか１つに記載の方法。
【０１７４】
５７．哺乳動物の関節機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態５６に記載の方法。

【０１７５】
５８．哺乳動物の膝関節機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態５７に記載の方法。
【０１７６】
５９．ヒト患者における膝関節機能が、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に改善される、例示的実施形態５８に記載の方法。
【０１７７】
６０．患者により報告される転帰測定手段が、本明細書に記載のリスホルム膝スコアである、例示的実施形態５９に記載の方法。
【０１７８】
６１．骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態１から６０のいずれか１つに記載の方法。
【０１７９】
６２．変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態６１に記載の方法。
【０１８０】
６３．第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態６２に記載の方法。
【０１８１】
６４．骨髄浮腫病変の体積が減少する、例示的実施形態６１から６３のいずれか１つに記載の方法。
【０１８２】
６５．骨髄浮腫病変の減少が、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる、例示的実施形態６４に記載の方法。
【０１８３】
６６．骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態１から６０のいずれか１つに記載の方法。
【０１８４】
６７．変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態６６に記載の方法。
【０１８５】
６８．第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態６７に記載の方法。
【０１８６】
６９．骨髄浮腫病変の解消が、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる、例示的実施形態６６から６８のいずれか１つに記載の方法。
【０１８７】
７０．哺乳動物における術後関節痛の処置のための、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物。
【０１８８】
７１．哺乳動物における術後関節痛の処置における使用のための、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩と、許容される賦形剤とを含む組成物。
【０１８９】
７２．哺乳動物における術後関節痛の処置における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用。
【０１９０】
７３．哺乳動物における術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用。
【０１９１】
７４．術後関節痛が、少なくとも１つの関節におけるものである、例示的実施形態７０

もしくは例示的実施形態７１に記載の組成物または例示的実施形態７２もしくは例示的実施形態７３に記載の使用。

【０１９２】

７５．少なくとも１つの関節が、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される、例示的実施形態７４に記載の組成物または使用。

【０１９３】

７６．少なくとも１つの関節が膝である、例示的実施形態７５に記載の組成物または使用。

【０１９４】

７７．術後痛が関節形成術の結果生じる、例示的実施形態７０から７６のいずれか１つに記載の組成物または使用。

【０１９５】

７８．関節形成術が関節全置換術である、例示的実施形態７７に記載の組成物または使用。

【０１９６】

７９．関節全置換術が、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、および手首関節全置換術からなる群から選択される、例示的実施形態７８に記載の組成物または使用。

【０１９７】

８０．関節全置換術が、膝関節全置換術である、例示的実施形態７９に記載の組成物または使用。

【０１９８】

８１．関節形成術が、関節部分置換術である、例示的実施形態７７に記載の組成物または使用。

【０１９９】

８２．関節部分置換術が、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される、例示的実施形態８１に記載の組成物または使用。

【０２００】

８３．関節部分置換術が、膝関節部分置換術である、例示的実施形態８２に記載の組成物または使用。

【０２０１】

８４．術後関節痛が、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される、例示的実施形態７０から８３のいずれか１つに記載の組成物または使用。

【０２０２】

８５．術後関節痛が、持続痛である、例示的実施形態８４に記載の組成物または使用。

【０２０３】

８６．持続痛が、敗血性持続痛である、例示的実施形態８５に記載の組成物または使用。

【０２０４】

８７．持続痛が、人工関節周囲骨折によって引き起こされる、例示的実施形態８５に記載の組成物または使用。

【０２０５】

８８．持続痛が、無菌性持続痛である、例示的実施形態８５に記載の組成物または使用。

【０２０６】

８９．無菌性持続痛が、関節内無菌性持続痛である、例示的実施形態８８に記載の組成物または使用。

【０２０７】

９０．関節内無菌性持続痛が、無菌性の人工関節の緩み、人工関節の装着、不安定性、再発性関節血症、膝蓋骨トラッキング異常、腱断裂および凝りを含む群から選択される状態によって引き起こされる、例示的実施形態８９に記載の組成物または使用。

【０２０８】
９１．無菌性持続痛が、関節外無菌性持続痛である、例示的実施形態９０に記載の組成物または使用。
【０２０９】
９２．関節外無菌性持続痛が、関節外変形性関節症または関節外虚血壊死によって引き起こされる、例示的実施形態９１に記載の組成物または使用。
【０２１０】
９３．哺乳動物が、術後関節痛に加えて、さらなる関節炎状態に罹患している、例示的実施形態１から９２のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【０２１１】
９４．さらなる関節炎状態が、関節リウマチまたは変形性関節症から選択される、例示的実施形態９３に記載の組成物または使用。
【０２１２】
９５．さらなる関節炎状態が、関節リウマチである、例示的実施形態９４に記載の組成物または使用。
【０２１３】
９６．さらなる関節炎状態が、変形性関節症である、例示的実施形態９４に記載の組成物または使用。
【０２１４】
９７．変形性関節症が、変性変形性関節症である、例示的実施形態９６に記載の組成物または使用。
【０２１５】
９８．さらなる関節炎状態が、術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである、例示的実施形態９３から９７のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【０２１６】
９９．第２の関節が、１つの膝関節であり、術後痛によって影響される関節が、別の膝関節である、例示的実施形態９８に記載の組成物または使用。
【０２１７】
１００．ヒト患者において、第２の膝関節が、左膝関節であり、術後痛によって影響される関節が、右膝関節である、例示的実施形態９９に記載の組成物または使用。
【０２１８】
１０１．ポリ硫酸化多糖類が、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、キトサンポリ硫酸、デルマタンポリ硫酸スロデキシド、デキストラン硫酸、ポリ硫酸化イヌリン、硫酸化ラクトビオン酸アミド、硫酸化ビスアルドン酸アミド、スクロースオクタ硫酸、フコイダン－１、フコイダン－２、硫酸化ベータシクロデキストリン、硫酸化ガンマシクロデキストリンおよび限定されるものではないが、イノシトール六硫酸を含む低分子硫酸化化合物からなる群から選択される、例示的実施形態７０から１００のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１００のいずれか１つに記載の使用。
【０２１９】
１０２．ポリ硫酸化多糖類が、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される、例示的実施形態１０１に記載の組成物または使用。
【０２２０】
１０３．ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される、例示的実施形態１０２に記載の組成物または使用。
【０２２１】

１０４．ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である、例示的実施形態１０３に記載の組成物または使用。
【０２２２】
１０５．処置が、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約２ｍｇの有効量で哺乳動物に投与することによる、例示的実施形態７０から１０４のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１０４のいずれか１つに記載の使用。
【０２２３】
１０６．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約１ｍｇ、約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの範囲にある、例示的実施形態１０５に記載の組成物または使用。
【０２２４】
１０７．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである、例示的実施形態１０５に記載の組成物または使用。
【０２２５】
１０８．有効量が、用量あたり、哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである、例示的実施形態１０５に記載の組成物または使用。
【０２２６】
１０９．処置が、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を、約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で哺乳動物に投与することによる、例示的実施形態７０から１０４のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１０４のいずれか１つに記載の使用。
【０２２７】
１１０．固定用量が、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇまたは約３００ｍｇである、例示的実施形態１０９に記載の組成物または使用。
【０２２８】
１１１．固定用量が、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである、例示的実施形態１０９に記載の組成物または使用。
【０２２９】
１１２．処置が、注射の投与、局所投与、坐剤を介する、または経口投与による、例示的実施形態７０から１１１のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７４から１１１のいずれか１つに記載の使用。
【０２３０】
１１３．処置が、注射の投与による、例示的実施形態１１２に記載の組成物または使用。
【０２３１】
１１４．注射が、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射または関節周囲注射から選択される、例示的実施形態１１３に記載の組成物または使用。
【０２３２】
１１５．処置が、皮下注射の投与または遅い皮下（ＳＣ）注射の投与による、例示的実施形態１１４に記載の組成物または使用。
【０２３３】
１１６．ヒトへの投与が、１日１回、週２回または週３回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態１１２から１１５のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【０２３４】
１１７．ヒトへの投与が、週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態１１６に記載の組成物または使用。

【０２３５】
１１８．ヒトへの投与が、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態１１７に記載の組成物または使用。
【０２３６】
１１９．ヒトへの投与が、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる、または６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる、例示的実施形態１１８に記載の組成物または使用。
【０２３７】
１２０．処置レジメンで投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量が、約２００～約４００ｍｇである、例示的実施形態１１９に記載の組成物または使用。
【０２３８】
１２１．哺乳動物における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態７０から１２０のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１２０のいずれか１つに記載の使用。
【０２３９】
１２２．術後関節痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態１２１に記載の組成物または使用。
【０２４０】
１２３．さらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態１２１に記載の組成物または使用。
【０２４１】
１２４．術後関節痛およびさらなる関節炎状態に罹患する第２の関節における疼痛が、疼痛スコアリング法によって決定された場合に低減する、例示的実施形態１２１に記載の組成物または使用。
【０２４２】
１２５．ヒト患者における疼痛が、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に低減する、例示的実施形態１２１から１２４のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【０２４３】
１２６．患者により報告される転帰測定手段が、評価尺度である、例示的実施形態１２５に記載の組成物または使用。
【０２４４】
１２７．評価尺度が、本明細書に記載の数値化スケール（ＮＲＳ）である、例示的実施形態１２６に記載の組成物または使用。
【０２４５】
１２８．哺乳動物における機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態７０から１２７のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１２７のいずれか１つに記載の使用。
【０２４６】
１２９．哺乳動物の関節機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態１２８に記載の組成物または使用。
【０２４７】
１３０．哺乳動物の膝関節機能が、機能スコアリング法によって決定された場合に改善される、例示的実施形態１２９に記載の組成物または使用。
【０２４８】
１３１．ヒト患者における膝関節機能が、患者により報告される転帰測定手段を使用することによって決定された場合に改善される、例示的実施形態１３０に記載の組成物または使用。
【０２４９】
１３２．患者により報告される転帰測定手段が、本明細書に記載のリスホルム膝スコア

である、例示的実施形態１３１に記載の組成物または使用。
【０２５０】
１３３．骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態７０から１３２のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１３２のいずれか１つに記載の使用。
【０２５１】
１３４．変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態１３３に記載の組成物または使用。
【０２５２】
１３５．第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が減少する、例示的実施形態１３４に記載の組成物または使用。
【０２５３】
１３６．骨髄浮腫病変の体積が減少する、例示的実施形態１３３から１３５のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【０２５４】
１３７．骨髄浮腫病変の減少が、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる、例示的実施形態１３６に記載の組成物または使用。
【０２５５】
１３８．骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態７０から１３２のいずれか１つに記載の組成物または例示的実施形態７２から１３２のいずれか１つに記載の使用。
【０２５６】
１３９．変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態１３８に記載の組成物または使用。
【０２５７】
１４０．第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が解消する、例示的実施形態１３９に記載の組成物または使用。
【０２５８】
１４１．骨髄浮腫病変の解消が、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされる、例示的実施形態１３９から１４０のいずれか１つに記載の組成物または使用。
【実施例】
【０２５９】
[実施例１]
左膝変形性関節症に罹患している、および右膝関節全置換術後の持続痛に罹患している患者における疼痛および機能の臨床転帰に対するＰＰＳの効果
実施例１は、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされた、骨髄浮腫病変（ＢＭＥＬ）を有する左膝における変性変形性関節症に罹患している、および右膝関節全置換術後の持続痛に罹患している、ＰＰＳで処置された患者の安全性試験、許容性および結果である。
【０２６０】
患者を、ＴＧＡ Ｓｐｅｃｉａｌ Ａｃｃｅｓｓ Ｓｃｈｅｍｅ（Ｂ）の下でＰＰＳで処置した（注射型のＰＰＳはオーストラリアにおける登録された製品ではないため、患者のための処置としてＰＰＳを使用するための認可は、Ｓｐｅｃｉａｌ Ａｃｃｅｓｓ Ｓｃｈｅｍｅ（ＳＡＳ）の下でＤｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ－Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｇｏｏｄｓ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ、Ａｕｓｔｒａｌｉａｎ Ｇｏｖｅｒｎｍｅｎｔから獲得された）。
【０２６１】
約６０歳の女性患者は、その右膝に末期変形性関節症（ＯＡ）を有していた。彼女は、右膝に膝関節全置換術（ＴＫＲ）を受け、その関節置換術後に由来する無菌性持続痛を有していた。彼女はまた、その左膝にも疼痛を有し（変性変形性関節症）、その関節にもＴＫＲを受けるよう勧められていた。
【０２６２】

彼女を、ＰＰＳで処置した。処置レジメンは、皮下注射により３週間にわたって週に２回（合計６回の注射）、２ｍｇ／ｋｇ体重の好ましい用量でのＰＰＳの投与からなっていた。

【０２６３】

彼女の左（天然）関節は、数値化スケール（ＮＲＳ）疼痛スコアについては８／１０から０／１０に、リスホルム膝機能スコアについては５８／１００（まずまず）から９９／１００（優れた）になり、および磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされた場合、骨髄浮腫病変サイズの減少がもたらされた。処置前のＭＲＩ（ベースライン時）：最大３分の２の骨髄浮腫ステージ；２０mm未満の中等度の骨髄浮腫病変サイズを示した。処置後のＭＲＩ（ＰＰＳ後）：無視できる程度の骨髄浮腫ステージ；５mm未満の最小限の骨髄浮腫病変サイズを示した。

【０２６４】

左膝の変形性関節症に関するこの単回全身処置の後、右の人工関節における無菌性の持続痛も弱まり／止まり、ゼロになった。右膝における疼痛応答の改善は同時に起こり、左膝の改善に関しては即時的であった。右膝における疼痛応答の改善は、左膝における改善の結果ではなく、リハビリテーションと関連するものでもなく、左膝における改善の代償でもないことがさらに観察された。

【０２６５】

まとめると、試験における患者は以下の特徴を有していた：

・高いＮＲＳ疼痛スコア
・リスホルム膝スコアによって決定された場合、まずまずの関節機能
・骨髄浮腫病変のＭＲＩによる証拠。

【０２６６】

プロトコールは以下のことを特徴としていた：

・処置レジメン：３週間にわたるＰＰＳ（好ましい用量は２ｍｇ／ｋｇ）の週２回の皮下注射（合計６回の注射）。

【０２６７】

ＢＭＥＬアセスメント、ならびに疼痛および機能転帰スコアを含む臨床転帰を、表１に示す。

【０２６８】

【表１】

表 1. 臨床転帰

患者、60 歳、F	PPS 前/NRS 疼痛	PPS 後/NRS 疼痛	PPS 前/リスホルム膝スコア	PPS 後/リスホルム膝スコア	PPS 前/MRI	PPS 後/MRI
左膝 (変性 OA)	8	0	58	99	＜20mm	＜5mm

【０２６９】

表１の凡例

数値化スケール（ＮＲＳ）［３４］は、１１点の尺度である（０～１０）。疼痛なしの状態は０であり、想像できる最悪の疼痛は１０である。

【０２７０】

リスホルム膝スコア［３５］は、０～１００の合計スコアであり、リスホルム膝評価法の８つの機能成分：足のひきずり（５点）、支援（５点）、固定（１５点）、不安定性（２５点）、疼痛（２５点）、腫れ（１０点）、階段上がり（１０点）、およびスクワット（５点）からの結果に基づいて算出される。合計スコアは、以下のように評価カテゴリーに割り当てられる：９５～１００は優れた機能を示し、８４～９４は良好な機能を示し、６５～８３はまずまずの機能を示し、６５未満は不十分な機能を示す。

【０２７１】

結論として、変性変形性関節症と関連する左膝の疼痛およびＴＫＲ後の右膝の無菌性持続痛に罹患している患者におけるＴＧＡ　ＳＡＳ（Ｂ）の下でのＰＰＳの使用に関して有害事象は報告されなかった。

【０２７２】

３週間にわたる週２回のＰＰＳ（好ましい用量は２ｍｇ／ｋｇ）の皮下注射（合計６回の注射）は、磁気共鳴イメージングによりアセスメントした場合、明確に目に見えるＢＭＥＬの減少、ならびに左膝関節の疼痛および運動スコアの改善をもたらした。

【０２７３】

驚くべきことに、右の人工膝関節における術後の無菌性持続痛も、弱まり／止まり、ゼロになった。右膝における疼痛応答の驚くべき改善は、左膝における改善の結果ではなく、リハビリテーションと関連するものでもなく、左膝における改善の代償でもなかった。

【０２７４】

当業者であれば、本開示の広い一般的範囲から逸脱することなく、上記の実施形態に対して多くの変形および／または改変を加えることができることを理解できるであろう。したがって、本発明の実施形態は、あらゆる点で例示的なものであり、限定的なものではないと考えるべきである。

以下の態様を包含し得る。

［１］　哺乳動物における術後関節痛の処置のための方法であって、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩を前記哺乳動物に投与するステップを含む方法。

［２］　哺乳動物における術後関節痛の処置における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用。

［３］　哺乳動物における術後関節痛の処置のための医薬の製造における、ポリ硫酸化多糖類またはその許容される塩の使用。

［４］　前記術後関節痛が、足首、肘、指、股、膝、肩、および手首からなる群から選択される少なくとも１つの関節におけるものである、上記［１］に記載の方法または上記［２］もしくは［３］に記載の使用。

［５］　前記少なくとも１つの関節が膝である、上記［４］に記載の方法または使用。

［６］　前記術後痛が関節形成術の結果生じる、上記［１］から［５］のいずれか一項に記載の方法または使用。

［７］　前記関節形成術が、足首関節全置換術、肘関節全置換術、指関節全置換術、股関節全置換術、膝関節全置換術、肩関節全置換術、手首関節全置換術、足首関節部分置換術、肘関節部分置換術、指関節部分置換術、股関節部分置換術、膝関節部分置換術、肩関節部分置換術、および手首関節部分置換術からなる群から選択される関節全置換術または関節部分置換術である、上記［６］に記載の方法または使用。

［８］　前記関節形成術が、膝関節全置換術または膝関節部分置換術である、上記［７］に記載の方法または使用。

［９］　前記術後関節痛が、急性疼痛、慢性疼痛、全身疼痛および持続痛からなる群から選択される、上記［１］から［８］のいずれか一項に記載の方法または使用。

［１０］　前記持続痛が、敗血性持続痛、人工関節周囲骨折によって引き起こされる持続痛、および無菌性持続痛からなる群から選択される、上記［９］に記載の方法または使用。

［１１］　前記哺乳動物が、前記術後関節痛に加えてさらなる関節炎状態に罹患しており、前記さらなる関節炎状態が関節リウマチ、変形性関節症または変性変形性関節症である、上記［１］から［１０］のいずれか一項に記載の方法または使用。

［１２］　前記さらなる関節炎状態が、変性変形性関節症である、上記［１１］に記載の方法または使用。
［１３］　前記さらなる関節炎状態が、前記術後痛によって影響される関節とは異なる第２の関節におけるものである、上記［１１］または［１２］に記載の方法または使用。
［１４］　前記第２の関節が、１つの膝関節であり、前記術後痛によって影響される関節が、別の膝関節である、上記［１３］に記載の方法または使用。
［１５］　ヒト患者において、前記第２の膝関節が、左膝関節であり、前記術後痛によって影響される関節が、右膝関節である、上記［１４］に記載の方法または使用。
［１６］　前記ポリ硫酸化多糖類が、高分子量ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパラン硫酸、ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）、コンドロイチンポリ硫酸およびキトサンポリ硫酸からなる群から選択される、上記［１］から［１５］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［１７］　前記ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸のナトリウム塩（ＮａＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のマグネシウム塩（ＭｇＰＰＳ）、ペントサンポリ硫酸のカルシウム塩（ＣａＰＰＳ）、およびペントサンポリ硫酸の亜鉛塩（ＺｎＰＰＳ）からなる群から選択される、上記［１６］に記載の方法または使用。
［１８］　前記ペントサンポリ硫酸（ＰＰＳ）が、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（ＮａＰＰＳ）である、上記［１７］に記載の方法または使用。
［１９］　処置が、前記ポリ硫酸化多糖類またはその許容される前記塩を、用量あたり、前記哺乳動物１ｋｇあたり約０．５～約２ｍｇ；約０．５～約１ｍｇ；約１．０～約１．５ｍｇまたは約１．５～約２．０ｍｇの有効量または約２５ｍｇ～約４０００ｍｇの範囲の固定用量である有効量で前記哺乳動物に投与することによる、上記［１］から［１８］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［２０］　前記有効量が、用量あたり、前記哺乳動物１ｋｇあたり約０．５ｍｇ、約１．０ｍｇまたは約２．０ｍｇである、上記［１９］に記載の方法または使用。
［２１］　前記有効量が、用量あたり、前記哺乳動物１ｋｇあたり約２ｍｇである、上記［２０］に記載の方法または使用。
［２２］　前記固定用量が、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約６５０ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約８００ｍｇ、約８５０ｍｇ、約９００ｍｇ、約９５０ｍｇ、約１０００ｍｇ、約２０００ｍｇ、約３０００ｍｇまたは約４０００ｍｇである、上記［１９］に記載の方法または使用。
［２３］　前記処置が、皮下（ＳＣ）注射、筋肉内（ＩＭ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、関節内（ＩＡ）注射もしくは関節周囲注射の投与による；局所投与による；坐剤を介する、または経口投与による、上記［１］から［２２］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［２４］　前記処置が、皮下（ＳＣ）注射の投与による、上記［２３］に記載の方法または使用。
［２５］　前記皮下（ＳＣ）注射が、遅いＳＣ注射である、上記［２４］に記載の方法または使用。
［２６］　ヒトへの投与が、１日１回、週２回または週３回の処置レジメンで投薬することによる、上記［２３］から［２５］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［２７］　ヒトへの投与が、週２回の処置レジメンで投薬することによる、上記［２６］に記載の方法または使用。
［２８］　ヒトへの投与が、投薬間が最小で３日および最大で４日で週２回の処置レジメンで投薬することによる、上記［２７］に記載の方法または使用。
［２９］　ヒトへの投与が、３週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによる、上記［２８］に記載の方法または使用。
［３０］　ヒトへの投与が、６週間にわたって週２回の処置レジメンで投薬することによ

る、上記［２８］に記載の方法または使用。
［３１］　前記処置レジメンで投与されるポリ硫酸化多糖類の総用量が、約２００～約４０００ｍｇである、上記［２９］または［３０］に記載の方法または使用。
［３２］　ヒト患者における疼痛が、本明細書に記載の数値化スケール（ＮＲＳ）を使用することによって決定された場合に低減する、上記［１］から［３１］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［３３］　ヒト患者における膝関節機能が、本明細書に記載のリスホルム膝スコアを使用することによって決定された場合に改善する、上記［１］から［３２］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［３４］　骨髄浮腫病変の存在が減少する、上記［１］から［３３］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［３５］　前記第２の関節における変形性関節症と関連する骨髄浮腫病変の存在が減少する、上記［１３］から［３１］のいずれか一項に記載の方法または使用。
［３６］　骨髄浮腫病変の体積が、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）によってアセスメントされた場合に減少する、上記［３４］または［３５］に記載の方法。
【０２７５】
【表２－１】

参考文献

1. Lim HA, Song EK, Seon JK, Park KS, Shin YJ, Yang HY. Causes of Aseptic Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. Clinics in Orthopedic Surgery. 2017;9(1):50-56.

2. Mayerhoefer ME, Krmaer J, Breitenseher MJ, Norden C, Vakil-Adli A, Hofmann S *et al*. Short-term outcome of painful bone marrow oedema of the knee following oral treatment with iloprost or tramadol: results of an exploratory phase II study of 41 patients. Rheumatology. 2007;46(9):1460-5.

3. Batemen D, Kennedy J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. British Medical Journal. 1995;310:817-8.

4. Brandt KD. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis? Rheumatic diseases clinics of North America. 1993;19(1):29-44.

5. O'Mahony D. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1999;24(2):83-5.

6. Miyata N, Kumagai K, Osaki M, Murata M, Tomita M, Hozumi A, et al. Pentosan reduces osteonecrosis of femoral head in SHRSP. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993). 2010;32(8):511-6.

【０２７６】
【表２－２】

7. Scully MF, Weerasinghe KM, Ellis V, Djazaeri B, Kakkar VV. Anticoagulant and antiheparin activities of a pentosan polysulphate. Thrombosis Research 1983; 31(1):87-97.

8. Krupinski K, Breddin HK, Casu B. Anticoagulant and antithrombotic effects of chemically modified heparins and pentosan polysulfate. Haemostasis 1990; 20(2):81-92.

9. Shanmugam M, Mody KH. Heparinoid-active sulphated polysaccharides from marine algae as potential blood anticoagulant agents. Current Science 2000; 79(12):1672-1683.

10. Vongchan P, Sajomsang W, Kasinrerk W, Subyen D, Kongrawelert P. Anticoagulant activities of the chitosan polysulfate synthesized from marine crab shell by semi-heterogeneous conditions. Science Asia 2003; 29:115-120.

11. Vinazzer H. Prevention of recurrence of cerebrovascular thromboses. A randomized comparative study acetylsalicylic acid and sodium pentosan polysulfate. Fortschr Med 1987; 105(5):79-85.

12. Losonczy H, David M, Nagy I. Effect of pentosan polysulfate on activated partial thromboplastin time, thrombin time, euglobulin clot lysis and tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in patients with thromboembolic disease. Semin Thromb Hemost 1991; 17(4):394-8.

13. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. Drugs 2006; 66(6):821-35.

14. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, Jackson JL. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. Arch Intern Med 2007; 167(18):1922-9.

【０２７７】

【表２－３】

15. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LR. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. J Urol 2008; 179(1):177-85.

16. WO 2008/144836. Sulphated xylans for treatment or prophylaxis of respiratory diseases.

17. WO 2002/41901. Treatment of osteoporosis.

18. WO 2012/103588. Treatment of bone marrow (oedema) with polysulfated polysaccharides.

19. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(6):904-8.

20. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, *et al.* The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. Annals of internal medicine. 2001;134(7):541-9.

21. Zhai G, Blizzard L, Srikanth V, Ding C, Cooley H, Cicuttini F, *et al.* Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort Study. Arthritis and rheumatism. 2006;55(2):264-71.

22. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, *et al.* Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(9): 1461-5.

23. Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, *et al.* Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2006;54(5):1529-35.

【０２７８】

【表２－４】

24. Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, English DR, Giles GG, Cicuttini FM. Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(9):1392-6.

25. Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, Wang Y, Bell RJ, Davis SR, *et al.* Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):850-5.

26. Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2008;49(7):771-86.

27. Altahawi FF, Blount KJ, Morley NP, Raithel E, Omar IM. Comparing an accelerated 3D fast spin-echo sequence (CS-SPACE) for knee 3-T magnetic resonance imaging with traditional 3D fast spin-echo (SPACE) and routine 2D sequences. Skeletal radiology. 2017;46(1):7-15.

28. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, *et al.* Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. Annals of internal medicine. 2003;139(5 Pt 1):330-6.

29. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, Abram F, Choquette D, Haraoui B, *et al.* Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):683-8.

30. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Pelletier JM, Abram F, Berry PA, et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(12):2413-9.

【０２７９】

【表２－５】

31. Lowitz T, Museyko O, Bousson V, Laouisset L, Kalender WA, Laredo JD, *et al.* Bone marrow lesions identified by MRI in knee osteoarthritis are associated with locally increased bone mineral density measured by QCT. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(7):957-64.

32. Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1322-8.

33. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(10):1826-32.

34. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. Journal of pain and symptom management. 2011;41(6):1073-93.

35. Briggs KK, Kocher MS, Rodkey WG, Steadman JR. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2006;88(4):698-705.

36. Roos EM, Lohmander LS. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. Health Qual Life Outcomes 2003;1:64.

フロントページの続き

オーストラリア連邦 サウス オーストラリア州 ５０２４，ウエスト ビーチ，シムコック ストリート １０
(72)発明者 クリシュナン，ラヴィ
オーストラリア連邦 サウス オーストラリア州 ５０７０，ロイストン パーク，バタムズ ロード ６３

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特表２０１４－５０４６１３（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１３／０１０２５６２（ＵＳ，Ａ１）
BMC Musculoskeletal Disorders，2017年，Vol.18:396，p.1-5
Clinics in Orthopedic Surgery，2017年，Vol.9, No.1，p.50-56

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／７３７
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）