

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5107578号
(P5107578)

(45) 発行日 平成24年12月26日 (2012. 12. 26)

(24) 登録日 平成24年10月12日 (2012. 10. 12)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)
A 6 1 P 13/10 (2006. 01)
A 6 1 L 29/00 (2006. 01)
A 6 1 K 9/00 (2006. 01)

A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 13/10
A 6 1 L 29/00 W
A 6 1 K 9/00

請求項の数 5 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2006-541996 (P2006-541996)	(73) 特許権者	506189146
(86) (22) 出願日	平成16年11月12日 (2004. 11. 12)		イブセン ファルマ ソシエテ パ アク
(65) 公表番号	特表2007-513127 (P2007-513127A)		シオンス シンプリフィエ
(43) 公表日	平成19年5月24日 (2007. 5. 24)		フランス国, 9 2 1 0 0 プーローニュー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/004770		ビヤンクール, ジョルジュ ゴルス,
(87) 国際公開番号	W02005/053733		ケ 6 5
(87) 国際公開日	平成17年6月16日 (2005. 6. 16)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成19年11月9日 (2007. 11. 9)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	0328060.9	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成15年12月4日 (2003. 12. 4)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ボツリヌス毒素治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ボツリヌス毒素の固体、半固体又は液状調合物を含む、膀胱痙攣によって特徴付けられる障害を治療するための医薬であって、膀胱壁への注射を用いない投与用であり、そして、膀胱内で膨らまされるためのバルーンの外面上に拡散された固体、半固体もしくは液状ボツリヌス毒素調合物の形態である、医薬。

【請求項 2】

前記障害が、不安定膀胱又は不安定排尿筋・括約筋による尿失禁、不安定排尿筋過活動又は不安定排尿筋・括約筋による排尿時合併症、痙攣性括約筋又は膀胱頸部肥大に次ぐ尿閉、及びパーキンソン病、脊髄損傷、卒中又は多発性硬化症に次ぐ神経性膀胱不全からなる群より選ばれ、かつ痙攣性反射運動によって特徴付けられる、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】

前記液状又は半固体調合物が20～80 mlの体積を有する、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 4】

ゲル調合物の形態である、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 5】

膀胱壁に接触するようにバルーンの外面上に拡散された固体、半固体又は液状ボツリヌス毒素調合物の形態である、請求項 1 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、泌尿器障害及び著しく痙攣性の膀胱を局所的に治療する医薬の製造のためのボツリヌス毒素の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

嫌気性グラム陽性菌ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) は、ボツリヌス中毒症と称される、ヒト及び動物の神経麻痺疾患を引き起こす強力なポリペプチド神経毒である、ボツリヌス毒素を産生する。ボツリヌス菌の胞子は、土壌から発見され、不適切に殺菌され及び密封された缶詰食品中で増殖することができ、ボツリヌス中毒症の多くの症例の原因となる。ボツリヌス中毒症の効果は典型的には、ボツリヌス菌培養物又は胞子により感染した食物を摂取した後、18~36時間で現れる。ボツリヌス毒素は、弱毒化されることなく内臓内面を通過し、末梢運動神経を攻撃する。ボツリヌス毒素の症状は、歩行困難、嚥下困難及び会話困難から、呼吸筋の麻痺及び死に進行する場合がある。

【0003】

A型ボツリヌス毒素は、公知の、最も致命的な天然生物剤である。約50ピコグラムの市販A型ボツリヌス毒素（精製された神経毒複合体）は、マウスでは、LD₅₀に相当する。

【0004】

7種の免疫的に識別可能なボツリヌス神経毒が特徴付けられているが、これらは、各々、A、B、C₁、D、E、F及びG抗原型ボツリヌス神経毒であり、種特異的抗体による中和により区別される。ボツリヌス毒素の様々な抗原型は、それらが感染する動物種で変動し、それらが誘引する重度及び無力化する期間で変動する。例えば、A型ボツリヌス毒素は、マウスでLD₅₀で測定すると、B型ボツリヌス毒素に比べて500倍以上強い。更に、B型ボツリヌス毒素は、A型ボツリヌス毒素に対する霊長類のLD₅₀の約12倍である、480 U/kgの用量で、霊長類では毒性を示さないことが測定されている。ボツリヌス毒素は、明らかに、コリン作用性運動神経に高い親和性をもって結合し、神経に転座し、アセチルコリンの放出を抑制する。

【0005】

全てのボツリヌス毒素抗原型は、神経筋接合部で、神経伝達物質、アセチルコリンの放出を阻害するが、様々な神経分泌タンパク質に影響を与えることによって及び/又は様々な部位でこれらのタンパク質を切断することによって、当該抗原型はアセチルコリンを阻害する。例えば、A型及びE型ボツリヌス毒素は、25キロダルトン (kD) シナプトソーム関連タンパク質 (SNAP-25) を切断するが、このタンパク質内の異なったアミノ酸配列を標的とする。B、C、F及びG型ボツリヌス毒素は、ビヒクル関連タンパク質 (小胞膜蛋白とも称されるVAMP) に働き、各抗原型は、異なった部位でタンパク質を切断する。最後に、C₁型ボツリヌス毒素は、シンタキシン及びSNAP-25を切断することが明らかになっている。作用のメカニズムのこれらの相違は、様々な抗原型ボツリヌス毒素の相対的強度及び/又は作用期間に影響を与える。

【0006】

ボツリヌス毒素タンパク質分子の分子量は、とりわけ、公知のボツリヌス毒素抗原型の7種全てに関しては、約150 kDである。興味深いことに、ボツリヌス毒素は、150 kDのボツリヌス毒素タンパク質分子及び関連非毒性タンパク質を含む複合体として、ボツリヌス菌によって放出される。従って、A型ボツリヌス毒素は、900 kD、500 kD及び300 kD形態としてボツリヌス菌によって産生することができる。B型及びC₁ボツリヌス毒素は明らかに、500 kD複合体のみが産生される。D型ボツリヌス毒素は、300 kD及び500 kDの複合体として産生される。最後に、E型及びF型ボツリヌス毒素は、約300 kD複合体のみとして産生される。複合体（すなわち、150 kDより高い分子量）は、非-毒性ヘマグルチニンタンパク質、及び非-毒性及び非-毒性の非ヘマグルチニンタンパク質を含むと考えられる。（ボツリヌス毒素分子と共に、関連神経毒複合体を含む）これらの2つの非-毒性タンパク質は、ボツリヌス毒素分子の変性に対する安定性、及び毒素が取り込まれた場合に消化酸に対する保護を与えるように作用する。更に、より大きな（約150 kD分子量よりも高い）ボ

10

20

30

40

50

ツリヌス毒素複合体がボツリヌス毒素複合体の筋肉内注射部位から離れて、より遅いボツリヌス毒素の拡散速度をもたらすことができる。

【0007】

A型ボツリヌス毒素は、発酵槽でボツリヌス菌の培養を確立しかつ増殖し、次いで公知の方法に従って発酵混合物を採取、精製することによって得られる。全ての抗原型ボツリヌス毒素は、神経活性になるように、プロテアーゼによって切断又は切れる不活性単一鎖タンパク質として最初に合成される。A及びG抗原型ボツリヌス毒素をつくる細菌株は、内因性プロテアーゼを有し、抗原型A及びGは、そのため、主にその活性型で細菌培養物から回収することができる。反対に、C₁、D及びE抗原型ボツリヌス毒素は、非タンパク質分解性株によって合成され、そのため、培養物から回収される時に典型的には不活性である。10
抗原型B及びFは、タンパク質分解性及び非タンパク質分解性株によって産生され、そのため、活性又は不活性形態のいずれかで回収することができる。しかし、例えばB抗原型ボツリヌス毒素を産生するタンパク質分解性株は、産生される毒素の一部を切断するに過ぎない。切れ目のある分子又は切れ目のない分子の正確な割合は、インキュベーションの長さ及び培養の温度に依拠する。そのため、例えば、B型ボツリヌス毒素の任意の調製物のあるパーセンテージは、不活性であり、おそらく、A型ボツリヌス毒素に比べてB型ボツリヌス毒素の公知の顕著に低い効力を説明することができるだろう。臨床調製物中の不活性ボツリヌス毒素分子の存在は、臨床的効果に因らずに向上した免疫原性に関連する、調製物の全体的タンパク質ロードの原因となるだろう。加えて、B型ボツリヌス毒素は、筋肉内注射の際により短い活性期間を有し、また同用量レベルのA型ボツリヌス毒素より強力20
でない。高品質結晶性A型ボツリヌス毒素は、 $3 \cdot 10^7$ U/mg、0.60未満のA₂₆₀/A₂₇₈、及びゲル電気泳動のバンドの明確なパターンの特徴を有する、ボツリヌス菌のHall A株から製造することができる。Schantz, E. J他, 「医薬品におけるボツリヌス毒素及びその他の微生物神経毒の性質及び使用」, Microbiol Rev. (1992), 56, 80-99に記載されている、公知のSchantz法は、結晶性A型ボツリヌス毒素を得るために使用することができる。一般的には、A型ボツリヌス毒素複合体は、好適な培地中でA型ボツリヌス菌を培養することによって嫌気性発酵から単離及び精製することができる。非-毒性タンパク質の分離に際して、例えば以下の純粋なボツリヌス毒素を得るために、公知の方法を使用することができる30
: 1~2倍の 10^8 LD₅₀ U/mg以上の特異的効力を有する、約150 kDの分子量を有するA型精製ボツリヌス毒素、1~2倍の 10^8 LD₅₀ U/mg以上の特異的効力を有する、約156 kDの分子量を有するB型精製ボツリヌス毒素、及び1~2倍の 10^7 LD₅₀ U/mg以上の特異的効力を有する、約155 kDの分子量を有するF型精製ボツリヌス毒素。

【0008】

既に調製及び精製したボツリヌス毒素及び毒素複合体は、List Biological Laboratories, Inc. (Campbell, California, USA); the Centre for Applied Microbiology and Research (Porton Down, UK); Wako (Osaka, Japan)、及びSigma Chemicals (St. Louis, Missouri, USA) から入手することができる。

【0009】

A型ボツリヌス毒素は、1981年に最初にヒトに使用された。最初の治療的使用は、眼瞼痙攣、斜視及び片側顔面痙攣を含むある神経筋障害の治療に関連する。非A抗原型ボツリヌス毒素は、明らかに、A型ボツリヌス毒素と比べて、より低い効力及び/又はより短い活性期間を有する。40
周辺筋肉内A型ボツリヌス毒素の臨床的効果は、通常、注射の1週間以内に見られる。A型ボツリヌス毒素の単回筋肉内注射による症候的に安心な典型的期間は、平均すると約3ヶ月である。

【0010】

ボツリヌス毒素による痙攣性膀胱治療は、米国特許5,437,291号明細書に最初に開示された。開示された投与方法は、膀胱壁への直接的注射である。

【0011】

PCT特許出願W0 99/03483は、様々な泌尿器障害の治療のためのボツリヌス毒素の使用を更に開示する。毒素の投与は、尿管を通して導入される内視鏡具の手段により、側面膀胱50

壁での注射からなる。

【発明の開示】

【0012】

出願人は、驚くべきことに、このような注射を用いずに、泌尿器障害及び顕著な痙攣性膀胱を有する患者の治療をすることができることを、見出した。これは、例えば以下の方法の1つによって達成することができる：

- －患者の膀胱に、ボツリヌス毒素の液状又は半固体-固体調合物を注入するステップ；
- －ボツリヌス毒素を含むゲル調合物を、患者の膀胱の好適な位置に置くステップ；
- －ボツリヌス毒素を含むスプレー調合物を、患者の膀胱の好適な位置に置くステップ；又は
- －当該膀胱壁に接触するように、後で膀胱内で膨らませられるバルーンの外面上に置く又は拡げられる、固体（例えば、凍結乾燥）、半固体又は液状ボツリヌス毒素調合物を局所的に適用するステップ。

10

【0013】

本願では、1 mm未満、好ましくは500 μm 未満、及びより好ましくは100 μm 未満の平均粒径を有する粒子又は液滴に分かれる又は分かれることができる、固体又は液状調合物は、スプレー調合物によると理解される。

【0014】

従って、本発明は、膀胱痙攣によって特徴付けられる障害を治療することを目的とする、医薬の調製のためのボツリヌス毒素の液状、半固体、ゲル、スプレー又は固体（例えば、凍結乾燥）調合物の使用に関する。ここで、当該医薬は、膀胱壁への注射なしに膀胱への注入又は局所投与により投与するためのものである。

20

【0015】

液状調合物は、特に、水と混和性でない液状調合物であり、よって当該調合物は水よりも密度が低い；この実施形式の利点は、当該調合物が分離し、好ましくは膀胱と接触する傾向にあることである。液状調合物は、水溶液（例えば、生理食塩水溶液）でも又は懸濁液でもよい。

【0016】

更に、液状又は半固体調合物は、（二重ゲルを含む）ゲル又は別の接着調合物によって置換することができる。この種の調合物は、トリゴンへの投与をしないで、好適な膀胱壁位置への調合物の選択的適用を可能にするので、特に有利である。

30

【0017】

あるいは、調合物は、ボツリヌス毒素を含むスプレーの形態でよい。このスプレーは、特に、1つの区画に、ボツリヌス毒素粉末を、他の区画に、爆発が一旦起こるとボツリヌス毒素の噴霧が起こる火薬を含む、2区画カプセル剤を用いてつくることができる；従って、この特別の変化によれば、カプセル剤は、膀胱壁の近くの好適な位置に置かれ、爆発は当該壁上のボツリヌス毒素を噴霧するように引き起こる。

【0018】

本発明の更なる変更によれば、固体（例えば、凍結乾燥）、半固体又は液状ボツリヌス毒素調合物は、バルーンの外面に被覆し又は拡げることができる。バルーンは、内視鏡又は膀胱鏡検査器具、又はより好ましくはカテーテルのみを用いて、膀胱に導入される；次いで、膀胱壁と接触するまで膀胱内で膨らませられる。この方法では、ボツリヌス毒素は、好適な膀胱壁に送達することができ、トリゴンへの投与を避けることができる。本発明の更なる目的は、膀胱痙攣によって特徴付けられる障害を治療するための医薬の調製のための、膀胱内で膨らませられるバルーンの外面上に拡げられる、固体（例えば、凍結乾燥）、半固体又は液状ボツリヌス毒素調合物の使用である。

40

【0019】

好ましくは、本発明に用いられるボツリヌス毒素調合物は、浸透エンハンサーを含むことになる。

【0020】

50

纏めると、本発明によれば、ボツリヌス毒素調合物は注射する必要がなく、膀胱壁と接触して置かれるに過ぎない。この投与形式は、医者にはかなり簡便である。

【0021】

本発明によれば、膀胱痙攣によって特徴付けられる障害は、特に以下を含む：
不安定膀胱又は不安定排尿筋・括約筋による尿失禁；
不安定な排尿筋過活動又は不安定な排尿筋・括約筋による排尿時合併症；
排尿筋・括約筋失調；
痙攣性括約筋又は膀胱頸部肥大に次ぐ尿閉；又は
パーキンソン病、脊髄損傷、卒中又は多発性硬化症に次ぐ神経性膀胱不全。

【0022】

本願において、特に言及しない場合には、語句「ボツリヌス毒素」は、通常、（毒素及び1以上の複合化タンパク質からつくられる）ボツリヌス毒素複合体又は、高純度のボツリヌス毒素（複合化タンパク質が実質的にないボツリヌス毒素）を言う。

【0023】

製品Dysport（商標）（出願人の登録商標）、Botoxs（商標）（Allerganの登録商標）、Vistabel（商標）（Allerganの登録商標）、Neurobloc（商標）（Elanの登録商標）又はMyobloc（Elanの登録商標）の活性の本質は、ボツリヌス毒素複合体により特に理解されるだろう。

【0024】

本願では、少なくとも別のタンパク質を含む複合体がないボツリヌス神経毒（A、B、C₁、D、E、F又はG型）は、高純度のボツリヌス神経毒（A、B、C₁、D、E、F又はG型）を意味する。言い換えれば、高純度のボツリヌス神経毒（A、B、C₁、D、E、F又はG型）は、ボツリヌス神経毒（A、B、C₁、D、E、F又はG型）よりも、任意の他のクロストリジウム属由来タンパク質を大量に含まない。

【0025】

好ましくは、本発明は、調製された医薬が、尿失禁、尿閉及び神経性膀胱不全からなる群より選ばれる障害を治療することを目的とする。

【0026】

本発明に従う膀胱注入を目的とする液状又は半固体調合物は、好ましくは、100 mlを越える、より好ましくは80 mlを越える体積を有さない。例えば、20～80 mlの体積、特に40～60 ml（例えば約50 ml）の体積が好適となる。同一の体積は、患者の膀胱に置かれるためのゲル調合物に適用される。

【0027】

好ましくは、本発明に従う調合物の粘度は、粘性剤、例えばゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、グリセロール、マンニトール又は界面活性剤の使用により、対応する水溶液の粘度よりも大きくなる。

【0028】

更に、本発明のために使用される液状調合物は、好ましくは0.5～500センチポイズ、より好ましくは1～500センチポイズの粘性を有する。本発明に使用される半固体調合物は、好ましくは500～10,000センチポイズ、より好ましくは2,000～10,000センチポイズの粘性を有する。本発明に使用されるゲル調合物は、好ましくは10,000～100,000センチポイズ、より好ましくは50,000～100,000センチポイズの粘性を有することが好ましい。

【0029】

膀胱注入での使用に関しては、本発明に従う液状又は半固体調合物は、典型的には、100～2,500単位のア型又はF型ボツリヌス毒素、4,000～50,000単位のア型ボツリヌス毒素、又は当業者に公知の他の抗原型の臨床的に等価な量を含む。

【0030】

それにもかかわらず、上記疾患又は障害の治療のための本発明に従って提供するためのボツリヌス毒素の用量は、治療される対象の年齢及び体重並びに後者の症状によって変動し、主治医又は獣医によって最終的に決定されることになる。主治医又は獣医によって決

10

20

30

40

50

定されるこのような量は、本明細書では「治療上有効量」と言われる。

【0031】

本特許出願の目的のため、1単位 (U) のボツリヌス毒素は、体重が各々18~20グラムの雌性Swiss Websterマウスに腹腔内注射した場合に、LD₅₀と定義される。

【0032】

液状、半固体もしくはゲル組成物の注入による投与、又は必要な患者の膀胱に本発明に従うスプレー組成物を噴霧することを含む、膀胱痙攣によって特徴付けられる障害の治療方法も、本発明の範囲内である。これらの治療法は、特に、膀胱鏡制御下で実行することができるが、曲げやすい膀胱鏡、ミニ膀胱鏡又は簡単なカテーテルの使用が好ましい。上記装置の使用は、レントゲン検査制御と併用することができるが、そのような制御なしで実行することもできる。

10

【0033】

スプレー調合物の例では、注射ノズルは、好ましくは、好適な形式にスプレーを方向付けるために、傘又は円錐形を有する。

【0034】

本発明によれば、ボツリヌス毒素調合物を用いる注入又は接触は、10分~12時間（終夜）の任意の時間、続く。

【0035】

本発明の好ましい実施形式は、外面がボツリヌス毒素調合物で被覆されるバルーンの使用を含むことになる。当該バルーンは、膀胱壁に毒素を放出する目的で治療される患者の膀胱内で膨らませられる。この方法は、尿管を通して膀胱に導入することができ、膀胱壁と接触して入るように膀胱内で膨らませることができ、及び後で空気を抜くことができるバルーンを使用する。後に、バルーンと膀胱壁との間の層として当該調合物を移動させるために、バルーン表面は、ボツリヌス毒素調合物によって前もって覆われる。

20

【0036】

ボツリヌス毒素調合物は、液状、半固体又は固体でよく、場合により、表面から薬物の標的へのボツリヌス毒素の移動を助けるために、1以上の浸透エンハンサーを含むことができる。

【0037】

バルーンは、移動-標的装置であり、閉塞性作用、又は方法及び/又はバルーン表面、組成物等によりボツリヌス毒素浸透を増加させることができる任意の他の機械的機能を演ずることができる。

30

【0038】

好ましい装置の1例は、バルーン血管形成術に用いられるものである。しかしながら、膨らんだバルーンは膀胱壁と接触して入るように使用され、膀胱壁内にボツリヌス毒素を確実に浸透させる、ことをとりあえず当業者は考慮するだろう。

【0039】

従って、血管形成術に関して、装置は、好ましくは薄く、好ましくは膀胱に血管形成的接近するために長く、それは、尿管及び膀胱に適合する径及び長さである。空気を抜いたバルーンの総径は、1 cm未満でよく、好ましくは5 mm未満であり、空気を抜いたバルーンの総長は、15 cm未満であり、好ましくは10又は更に5 cm未満である。

40

【0040】

バルーン装置は、制御誘導線及び/又は周辺誘導カテーテルを備える。例えば、薄いかつ曲げやすいバルーンカテーテルは、リザーバ内に停止して置くことができ、カテーテルから放出する必要がある時に、バルーンは膀胱内に緩やかに拡がる。

【0041】

金属製誘導線によりX-線機器での治療の進行をモニターすることができるが、当該線は、レントゲン撮影の必要なしに治療適用の前に、膀胱上部と接触する好適な位置を決定するための誘導として用いることができ、その結果、更に簡便に治療を行うことができる、ことも考えられる。装置の形状及び作動方法は、標的領域と接触し、バルーンがトリゴ

50

ン又は尿管領域と接触しない方法でつくることができる。

【0042】

本発明の方法によれば、バルーンの外面は、送達されるボツリヌス毒素調合物で覆われる。

【0043】

以下の本明細書に詳述されているように、薬物の固体、半固体又は液状組成物を用いる様々な方法が考慮される。

【0044】

固体調合物に関して、ボツリヌス毒素の濃縮液状水溶液又は有機溶液を調製して、表面上部の薬物固体層を得るために、これらの薬物の溶液中で、空気を抜いたバルーンを湿らせ、調製物を乾燥又は凍結乾燥することができる。必要ならば、バルーン表面の1つの確定部分のみが、当該溶液と接触して入り、次いで薬物によって覆うことができる。毒素の乾燥及び/又は浸透を向上させるために、1以上の賦形剤を添加することも考慮される。例えば、アルコール溶液及び/又はpH調製物は、局所的炎症を得るために使用することができ、上皮層を通して毒素の移動を容易にする微小な損傷を形成する。更に、界面活性剤又は有機溶剤は、送達を改善するために毒素調合物に取り込まれる。最後に、膀胱内の水溶性媒体及び/又は局所的湿気は、固体組成物を再水和することができ、及び毒素を移動するためのpH、濃度及び液体ビヒクルを提供する。

【0045】

半固体又はゲル様組成物は、バルーン装置によって使用することもできる。ボツリヌス毒素コーティング層を得るために、ボツリヌス毒素ゲル調製物又は半固体調合物内でバルーン表面を湿らせることもできる。治療は、誘導カテーテル内のバルーン表面に半固体又はゲル調製物を置くことによって実行することもできる。方法の中で、この層は、バルーン膨張の結果としてバルーン表面を覆うことになり、その後、バルーンと膀胱壁との間で吸着し、張り付き、締め付けられる。

【0046】

液状調製物は、装置によって使用することもできる。この調製物は、誘導カテーテルの先端において、空気が抜けたバルーン上又は液状リザーバの層として装置と関連付けられる。誘導カテーテルの先端の液状リザーバは、少量(例えば、500単位のDysport(登録商標)を含む0.5 ml以下の生理食塩水)のボツリヌス毒素の高溶液濃度、使用前に、シリンジを用いて充たすこともできる；必要ならば、pH調整剤、有機溶剤、粘性剤及び浸透エンハンザーを添加することができる。バルーンが膀胱内で膨張する時に、この先端部分は誘導カテーテルから押出され及びバルーンを覆うので、この先端部分はバルーンを湿らせることになる。

【0047】

本発明のバルーン装置により、様々な治療方法が考慮される。

【0048】

例えば、バルーンの外面と膀胱内壁との接触が一定時間維持しながら、バルーンは、数回膨張したり、空気を抜かれたりすることができる。接触時間は、浸透(一般的には、1時間未満であり、例えば10分間である)及びバルーンが膨らむ回数を最適化するために選ばれることになる。

【0049】

膀胱壁にかかる圧力は、好ましい柔軟かつ浸透の役割も果たすこともできた。従って、各患者に医師を当てることにより適合することになる。バルーンは、(通常、バルーンは膀胱壁のおかげで吹き飛ばないので)正確に制御することができる比較的高圧に膨らますことができる。加えて、治療中、装置を数回膨張させたり又は空気を抜いたりすることができ、毒素浸透を改善するために、圧力作動(pressure jerks)を行うことができる。

【0050】

治療条件によっては、閉塞性の現象のみのおかげで、又は閉塞性現象及び膀胱壁のバルーンによって得られる圧力のおかげで、カテーテルの先端でのバルーン膨張を用いるボツ

10

20

30

40

50

リヌス毒素投与は功を奏する。

【0051】

治療後、バルーンは空気を抜かれ、カテーテル及び/又は誘導線をより除くことによって除かれる。

【0052】

思いがけなく、治療のために膀胱壁は損傷する場合には、膀胱疾患を治療する期間中、毒素が有効であるために、6ヶ月以上の時間間隔で治療の間を空けることができるので、回復にはそれが必要とする期間がかかる。

【0053】

本発明に従うバルーン装置の他の実施形式は、ボツリヌス毒素浸透を改善するためにバルーン表面上にでこぼこのパッチを有することを含む。この鋭い要素は、バルーンに、冠動脈ステントと同様に組み込むことができる。

10

【0054】

米国特許第6,638,246号公報の実施例について記載されているのと同様に、標的局所複数注射の方法としてバルーンが先に付いた伸縮性カテーテルを用いることも考慮することができる。この変更に従い、バルーンは、バルーン表面に付きかつ当該表面に安全に折り畳まれる小針状晶（例えば、約1 mm及び約130 μm 径の微針状晶）に取り付けられる。バルーンが膨張するので、微針状晶は膀胱を浸透し、ボツリヌス毒素調合物が注射される。

【0055】

バルーンがでこぼこのパッチ又は微針状晶に取り付けられる実施形式は、患者の膀胱の特定領域にボツリヌス毒素調合物の標的投与を可能にするという利点を有する。

20

【0056】

このバルーン装置により、治療用量は、正確に、装置に適合しかつ関連付けることができ、又は液状注射剤の標準的手法を用いて医者によって容易に選択され、調製される。

【0057】

注目すべきは、先に述べたバルーン装置は、固体、半固体又は液状医薬組成物として調合することができ、そして身近な体のリザーバ又は管、例えば、膀胱、結腸、腸管、胃、食道、鼻、副鼻腔、耳、目又は血管（静脈又は動脈）に上皮表面を介して送達することができる、任意の種類の活性物質について使用することができる。

【0058】

30

このバルーン装置の可能な用途は、例えば以下を含む：

抗再狭窄薬、高血栓薬、内皮組織化プロモーター、放射活性同位体、血小板抗凝集化剤、線維素溶解薬、抗炎症剤、抗増殖剤、放射性不透明物質、遺伝子療法剤、細胞接着及び/又は細胞成長の阻害剤及び/又はプロモーター（例えば、（ソマトスタチンアナログ、例えばランレオチド又はオクトレオチド、糖質コルチコイド、グリセロール、ヘパリン、ボツリヌス毒素、細胞傷害剤、細胞成長抑止剤等）で被覆した本発明のバルーンを、好適な動脈位置に導入し、そして当該薬物、薬剤、阻害剤又はプロモーターを放出するためにバルーンを膨らませること；

抗潰瘍薬（例えば、オメプラゾール、エソメプラゾール等）で被覆した本発明のバルーンを、胃に導入し、当該抗潰瘍薬放出するためにバルーンを膨らませること；又は、抗炎症薬で被覆した本発明のバルーンを結腸、膀胱又は腸管に導入し、そして当該抗炎症薬を放出するためにバルーンを膨らませること。

40

【0059】

当然のことながら、本発明に従うバルーンで用いられるボツリヌス毒素調合物について示された、様々な一般的改善（例えば、多くの他の事項の中で、浸透エンハンサーの使用）は、必要な変更を加えて、対応する他の薬物調製物に適用する。

【0060】

用語「約」は、考えられる数値の付近の範囲を言う。本願で用いられる「約X」は、XからXの10 %を差し引いたものからXにXの10 %を加えたものの範囲であり、好ましくはXからXの5 %を差し引いたものからXにXの5 %を加えたものの範囲を意味する。

50

【0061】

別に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。同様に、本明細書に記載の全ての刊行物、特許出願、全ての特許及び全ての他の考文献は、参考として援用される。

【0062】

以下の実施例は、上記を例証するために提供され、発明の範囲を限定するものと考えてはならない。

【実施例】

【0063】

60歳の女性は、不安定膀胱による尿失禁に罹患している。彼女は、尿管及び膀胱に導入されるカテーテルを介して、かつ内視鏡具の助けを借りて、2,000単位のA型ボツリヌス毒素(Dysport (登録商標); 供給業者: Ipsen Ltd, Wrexham, UK)を含む50 mlの生理食塩水を膀胱に注入された。

【0064】

薬理学的方法膀胱機能

膀胱許容力 (ml) を、最高12ヶ月間、一定時間間隔での治療の前後の患者で測定した。更に、この期間内に排尿機能を記録した。

フロントページの続き

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(73)特許権者 510186018

イプセン バイオフาร์ม リミティド

イギリス国, レクサム エルエル13 9ユーエフ, レクサム インダストリアル エステイト,
アッシュ ロード

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74)代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ドット, クリス

イギリス国, パークシャー エスエル1 3エックスイー, スラウ, バス ロード 190, イプ
セン リミティド

(72)発明者 バッチェラー, ジョン

イギリス国, パークシャー エスエル1 3エックスイー, スラウ, バス ロード 190, イプ
セン リミティド

(72)発明者 ベルナール ダルビニー, ピエール

フランス国, エフ-92400 クールブボワ, リュ ビクトル ユーゴー, 25

(72)発明者 シュリフーシェイク, ローラン

スペイン国, エー-08860 バルセロナ, カステルデフェルス, セー/パセオ ファリゴラ
12

審査官 浅野 美奈

(56)参考文献 特表2001-510163 (JP, A)

米国特許第05437291 (US, A)

米国特許出願公開第2003/0108597 (US, A1)

特表平10-512783 (JP, A)

国際公開第2002/043796 (WO, A1)

特表2002-541219 (JP, A)

特開平02-218652 (JP, A)

特開平05-064661 (JP, A)

Drugs, 2003年, 63, 2, p.153-166

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00

A61K 9/00

A61L 29/00

