

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6092205号  
(P6092205)

(45) 発行日 平成29年3月8日(2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 38/00 (2006.01)** A 6 1 K 37/02  
**A 6 1 P 13/02 (2006.01)** A 6 1 P 13/02  
**A 6 1 P 13/10 (2006.01)** A 6 1 P 13/10

請求項の数 17 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2014-520379 (P2014-520379)	(73) 特許権者	591018268
(86) (22) 出願日	平成24年7月13日 (2012.7.13)		アラーガン、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-520861 (P2014-520861A)		ALLERGAN, INCORPORATED
(43) 公表日	平成26年8月25日 (2014.8.25)		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/046720		州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
(87) 国際公開番号	W02013/010100		5番
(87) 国際公開日	平成25年1月17日 (2013.1.17)	(74) 代理人	100101454
審査請求日	平成27年7月13日 (2015.7.13)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	61/507,686	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成23年7月14日 (2011.7.14)		弁理士 青山 篠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100138911
			弁理士 櫻井 陽子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 性的行為に関連した失禁の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルガズム時失禁 ( c l i m a c t u r i a ) を治療するための医薬組成物であって、  
ボツリヌス毒素を有効成分として含有し、治療を必要とする患者の膀胱に投与され、オル  
ガズム時失禁は手術後に生じるものである、組成物。

【請求項 2】

前記ボツリヌス毒素は、A型、B型、C型、D型、E型、およびG型からなる群から選  
 択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ボツリヌス毒素は、A型またはB型である、請求項 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記オルガズム時失禁は、前立腺障害の手術後に生じる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記手術は、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿  
道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、および凍結手術からなる群から  
選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

オルガズム時失禁を予防するための医薬組成物であって、ボツリヌス毒素を有効成分と  
して含有し、予防を必要とする患者の膀胱に、前立腺障害の手術前、手術中または手術後  
に投与される、組成物。

20

## 【請求項 7】

前記手術は、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、および凍結手術からなる群から選択される、請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

手術前に投与される、請求項 7 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

手術中に投与される、請求項 7 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

手術後にさらに投与される、請求項 8 に記載の組成物。

10

## 【請求項 11】

泌尿生殖器異常と以前に診断された患者におけるオルガズム時失禁を予防するための医薬組成物であって、ボツリヌス毒素を有効成分として含有する組成物。

## 【請求項 12】

前記ボツリヌス毒素は、A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、および G 型からなる群から選択される、請求項 11 に記載の組成物。

## 【請求項 13】

オルガズム時失禁を治療するための医薬組成物であって、ボツリヌス毒素を有効成分として含有し、治療を必要とする患者の膀胱に投与され、抗コリン作動薬をさらなる有効成分として含有するか、または治療的に有効な量の抗コリン作動薬と併用される、組成物。

20

## 【請求項 14】

前記ボツリヌス毒素は、A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、および G 型からなる群から選択される、請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

前記ボツリヌス毒素は、A 型または B 型である、請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

前記オルガズム時失禁は、前立腺障害の手術後に生じる、請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

前記手術は、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、および凍結手術からなる群から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は、米国特許法第 119 条 (e) に従って、2011 年 7 月 14 日出願の米国仮特許出願第 61/507,686 号への優先権を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本発明は、ボツリヌス毒素および他の治療法を用いて失禁を治療するための方法に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0003】

性的行為に関連した失禁は、オルガズム関連失禁およびオルガズム時失禁 (climacturia) を含むいくつかの形態を含み、性的スペクトルに沿った異なる時点、例えば、挿入時、性交中、または絶頂時の失禁を含み得る。この状態は、過活動膀胱 (OAB) および神経因性排尿筋過活動 (NDO) を含む障害と関連する場合があります、医学文献においてますます注目を集めている。さらに、これは、患者 (男女共) およびそのパートナーの両者間で性的満足感に大きな影響を与え得る。一部の男性患者は、前立腺全摘出術 (RP: 前立腺除去) または小線源療法等の前立腺手術後に性的行為に関連した失禁を発症

50

する。

【 0 0 0 4 】

前立腺癌は、新規癌患者の約 3 3 % を占める、米国の男性において 2 番目に最も多く診断される癌であり、男性における癌に関連した死亡の第 3 の主な原因である。いくつかの手術に関連した合併症は、尿失禁および性的機能不全を含む R P に関連している。性的機能不全の種類および程度は、R P 後に大きく異なり、勃起不全、性欲減弱、オルガズムの変化（無オルガズム症、オルガズム強度の低下、オルガズム中の痛み、およびオルガズムに関連した失禁）、ならびに性的満足感の低下を含む。A b o u a s s a l y およびその同僚（A b o u a s s a l y R、L a n e B、L a k i n M、K l e i n E、G i l l I、E j a c u l a t o r y i n c o n t i n e n c e a f t e r r a d i c a l p r o s t a t e c t o m y : a r e v i e w o f 2 6 c a s e s . P r o g r a m a n d a b s t r a c t s o f t h e S e x u a l M e d i c i n e S o c i e t y o f N o r t h A m e r i c a F a l l M e e t i n g ; N o v e m b e r 1 7 - 2 0 , 2 0 0 5 ; N e w Y o r k , N Y . 要約 1）は、前立腺全摘出術を受けた男性がその後にオルガズム時失禁を経験したという研究結果を報告している。評価された推定 2 2 0 名の患者のうち、2 6 名の男性がほぼ例外なくオルガズム時に尿漏出を経験した。患者の平均年齢は、6 2 歳であった。患者は、オルガズム時に 3 ~ 1 2 0 m L の範囲の尿漏出（患者の自己報告）を経験した。これらの著者は、射精時の失禁の発生が高いため、前立腺切除後の定期評価の一環として考慮されるべきであると感じた。2 0 0 6 年の 4 2 名の男性を対象とした研究において、R P から 2 年後に、6 8 % が更年期を経験したと報告した。4 8 % が、それが彼らにとって重大な悩みであると感じた。2 0 0 7 年の 4 7 5 名の患者を対象とした研究において、2 0 % が、根治的骨盤手術後に性的行為に関連した失禁を報告した。男性は、手術後 1 2 ヶ月以降よりも手術後 1 2 ヶ月以内に性的行為に関連した失禁を経験する傾向があった。性的行為に関連した失禁に対処する一般的な方法は、性交前に膀胱を空にすること、および性交中にコンドームを着用することを含む。したがって、治療方法の改善が求められている。

【 0 0 0 5 】

男性は、失禁が性交中に生じ、絶頂時まで続く、R P 後の緊張性失禁の形態を呈する場合もある。

【 0 0 0 6 】

女性において、性的行為に関連した失禁は、過活動膀胱（O A B）または神経因性排尿筋過活動（N D O）に関係した排尿筋過活動に関連し得、ある研究は、オルガズムが無抑制排尿筋収縮をもたらすことを見出している。これは、O A B（C a r t w r i g h t , 2 0 0 7）または他の尿流動態異常の不在下での潮吹きにも関連している。さらに、数名の研究者は、性的行為に関連した失禁が、緊張性または括約筋性失禁に関連し得ると推測している。この失禁は、男性の症例においてみられるように、挿入前から絶頂後までの任意の時点で生じ得る。

【 0 0 0 7 】

性交失禁（C I）は、挿入中またはオルガズム中のいずれかに生じる尿漏出であり、性的行為パートナーとの性交で生じるか、またはマスターベーションで生じ得る。これは、骨盤底障害を有する性的に活発な女性の 1 0 % ~ 2 4 % において生じることが報告されているが、C I は、性的または尿機能不全が患者または医師を当惑させるという理由から頻繁にまたは容易に論じられない場合があるため、依然として、過小報告された問題であり得る。残念ながら、C I は、生活の質（Q o L）および性行為に悪影響を及ぼし得る。女性が自発的にそのことについて言及することはほとんどなく、女性の 3 % しか C I を含む性的障害を自己報告しておらず、直接質問されても、2 0 % しか性的障害を認めないようである。Q o L への C I の影響は多大である。C I を有する性的に活発な女性は、C I を有しない女性よりも低い Q o L を報告している。

【 0 0 0 8 】

性交失禁は、尿漏出の発生時に基づいて、2 つのサブタイプ、すなわち、挿入時の失禁

およびオルガズム時の失禁に分けられる。それぞれ、異なる病態生理学的原因を有する。最初の組のC Iを有する79名の患者において、3分の2が挿入時のC Iを経験した一方で、3分の1はオルガズム時のC Iを経験した。尿流動態試験後、挿入時のC Iが緊張性尿失禁に強く関連した一方で、オルガズム時のC Iは、排尿筋過活動に強く関連した。より大きく、かつより最近の組の132名の女性は、女性の過半数(63%)が挿入時のC Iを経験する一方で、37%がオルガズム時のC Iを経験するといった研究結果を裏付けている。

#### 【0009】

A型ボツリヌス毒素は、世間で知られている最も致死的な天然の生物学的作用物質である。約50ピコグラムのA型ボツリヌス毒素(BOTOX(登録商標)の商標名でAllergan, Inc., Irvine, Calif.から入手可能)は、マウスにおけるLD<sub>50</sub>である。ボツリヌス毒素の1単位(U)は、それぞれ体重18~20グラムの雌のスイスウェプスターマウスへの腹腔内投与時のLD<sub>50</sub>と定義される。7つの免疫学的にはっきりと異なるボツリヌス神経毒素が特徴付けられており、これらは、それぞれ、ボツリヌス神経毒素サブタイプA、B、C<sub>1</sub>、D、E、F、およびGであり、それぞれ、型特異的抗体との中和によって区別される。異なる血清型のボツリヌス毒素は、それらが影響を与える動物種によって、かつそれらが引き起こす重症度および麻痺期間によって異なる。高親和性でコリン作動性運動ニューロンに結合するように見られるボツリヌス毒素は、ニューロンに移動し、アセチルコリンの放出を阻止する。

#### 【0010】

ボツリヌス毒素は、活動亢進性骨格筋を特徴とする神経筋障害の治療のために臨床設定において使用されている。A型ボツリヌス毒素は、米国食品医薬品局によって、眼瞼痙攣、斜視、片側顔面痙攣、頸部ジストニア、および片頭痛の治療に承認されている。B型ボツリヌス毒素は、FDAによって頸部ジストニアの治療に承認されている。末梢筋肉内A型ボツリヌス毒素の臨床効果は、通常、注入後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入後の症状軽減の典型的な期間は、平均約3ヶ月である。

#### 【0011】

A型ボツリヌス毒素が以下のような臨床設定において使用されていることが報告されている：

#### 【0012】

筋肉内注入(複数の筋肉)による頸部ジストニアの治療の場合、約75~125単位(U)のBOTOX(登録商標)；

#### 【0013】

筋肉内注入による眉間のしわの治療の場合、5~10UのBOTOX(登録商標)(5Uが鼻根筋に筋肉内注入され、10Uがそれぞれの皺眉筋に筋肉内注入される)；

#### 【0014】

恥骨直腸筋の髄腔内注入による便秘の治療の場合、約30~80UのBOTOX(登録商標)；

#### 【0015】

上眼瞼の外側眼輪筋および下眼瞼の外側眼輪筋への注入による眼瞼痙攣の治療の場合、1筋肉当たり約1~5Uの筋肉内注入されるBOTOX(登録商標)。

#### 【0016】

斜視を治療するために、外眼筋に約1~5UのBOTOX(登録商標)が筋肉内注入されており、注入量は、注入される筋肉の大きさおよび所望される筋麻痺の程度(すなわち、所望されるジオプター矯正の程度)の両方に基づいて変化する。

#### 【0017】

以下の5つの異なる上肢屈筋へのBOTOX(登録商標)の筋肉内注入によって脳卒中後の上肢痙攣を治療する：

(a) 深指屈筋：7.5U~30U

(b) 浅指屈筋：7.5U~30U

10

20

30

40

50

(c) 尺側手根屈筋：10U～40U

(d) 橈側手根屈筋：15U～60U

(e) 上腕二頭筋：50U～200U

【0018】

5つの示される筋肉はそれぞれ、患者が各治療セッション時に筋肉内注入によって90U～360Uの上肢屈筋BOTOX（登録商標）を受けるように、同一の治療セッションで注入されている。

【0019】

片頭痛を治療するために、BOTOX（登録商標）の頭蓋骨膜（眉間、前頭筋、およびに側頭筋に対称的に注入）は、25U注入後3ヶ月にわたる片頭痛の頻度、最大重症度、片頭痛に関連した嘔吐、および緊急の薬物使用の程度の減少によって測定されるときに、ピヒクルと比較して、予防的治療として有意な利点を示している。

10

【0020】

さらに、筋肉内ボツリヌス毒素は、パーキンソン病を有する患者における震えの治療において使用されているが、結果が目覚ましいものではないと報告されている。Marjama-Jyons, J., et al., Tremor - Predominant Parkinson's Disease, Drugs & Aging 16(4); 273 - 278; 2000。

【0021】

末梢部位で薬理学的作用を有することに加えて、ボツリヌス毒素は、中枢神経系において阻害効果も有し得る。Weigand et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1976; 292, 161 - 165、およびHabermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1974; 281, 47 - 56による研究は、ボツリヌス毒素が逆行性輸送によって脊髄領域に上行することができることを示している。

20

【0022】

ボツリヌス毒素は、自律神経系によって媒介される鼻漏、多汗症、および他の障害（米国特許第5,766,605号）、緊張性頭痛（米国特許第6,458,365号）、偏頭痛（米国特許第5,714,468号）、術後疼痛および内臓痛（米国特許第6,464,986号）、髄腔内毒素投与による疼痛治療（米国特許第6,113,915号）、頭蓋内毒素投与によるパーキンソン病および運動障害成分を有する他の疾患の治療（米国特許第6,306,403号）、毛髪の成長および維持（米国特許第6,299,893号）、乾癬および皮膚炎（米国特許第5,670,484号）、損傷した筋肉（米国特許第6,423,319号）、様々な癌（米国特許第6,139,845号）、脾臓障害（米国特許第6,143,306号）、平滑筋障害（米国特許第5,437,291号、上食道および下食道、幽門括約筋、ならびに肛門括約筋へのボツリヌス毒素の注入を含む）、前立腺障害（米国特許第6,365,164号）、炎症、関節炎および痛風（米国特許第6,063,768号）、若年性脳性麻痺（米国特許第6,395,277号）、内耳障害（米国特許第6,265,379号）、甲状腺障害（米国特許第6,358,513号）、副甲状腺異常（米国特許第6,328,977号）の治療にも提案されている。さらに、制御放出性毒素インプラントが既知である（例えば、米国特許第6,306,423号および同第6,312,708号を参照）。

30

40

【0023】

アドレナリン作動性神経は、交感神経系の神経伝達物質としてノルエピネフリンを放出する。交感神経系は、激しい筋肉活動、ストレス、および非常事態のために身体を活性化し、それらに備える。アドレナリン作動性薬物は、ノルエピネフリンの行動を模倣することによって直接的に、またはノルエピネフリンの放出を刺激することによって間接的にアドレナリン作動性神経を刺激する。アドレナリン作動薬は、エピネフリン（アドレナリン）と同様であるか、または同一の効果を有する薬物もしくは他の物質である。したがって、これは、一種の交感神経様作用薬である。あるいは、これは、生物学的受容体（具体的

50

には、アドレナリン作動性受容体)等のエピネフリンの影響を受けやすいもの、または同様の物質を指し得る。

【0024】

アドレナリン作動薬は、アドレナリン作動性受容体からの応答を刺激する。アドレナリン作動性受容体の5つのカテゴリは、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、および $\beta_3$ であり、作動薬は、これらの受容体の特異性の点で異なり、それぞれ分類され得る。しかしながら、アドレナリン作動性の他の機構も存在する。エピネフリンおよびノルエピネフリンは、内因性および広域性である。より多くの選択的作動薬が、薬理学においてより有用である。

【0025】

アドレナリン作動性受容体に影響を与え得る多くの薬物が利用可能である。各薬物は、独自の受容体特異性を有し、一意の薬理学的効果を与える。他の薬物は、アドレナリン作動性カテコールアミンの取り込みおよび貯蔵機構に影響を与え、それらの行動を延長する。アドレナリン作動性受容体と協働し、かつそれを活性化する作用物質は、およびアドレナリン作動性作動薬を含む。エピネフリンおよびノルエピネフリン等の内因性化学物質中の神経伝達を高める作用物質には、アンフェタミン、コカイン、メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)、チラミン、ニコチン、カフェイン、およびメチルフェニデートが含まれる。これらのモードの両方の特徴を呈する作用物質には、エフェドリンおよびプソイドエフェドリンが含まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0026】

現在、性的行為に関連した失禁の適切な治療法がないため、長期にわたって持続する低侵襲性治療方法が望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明の実施形態は、ボツリヌス毒素を用いて性的行為に関連した尿失禁を含む失禁を治療する方法を含む。実施形態において、失禁治療は、例えば、OABまたはNDO等の排尿筋過活動も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。実施形態において、OABまたはNDOは、状態依存的であり得、すなわち、例えば、挿入時、オルガズム時等のみに存在し得る。実施形態において、失禁治療は、緊張性失禁も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しないオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しない男性の治療を含み得る。実施形態において、失禁は、オルガズム前、オルガズム中、またはオルガズム後に生じ得る。実施形態において、失禁は、挿入前、挿入中、または挿入後に生じ得る。実施形態において、ボツリヌス毒素は、例えば、膀胱等に投与される。実施形態において、この毒素は、例えば、注入によって、または経皮的に、または滴下注入によって投与される。

【0028】

実施形態は、手術後の性的行為に関連した失禁を治療する方法を含み、その方法は、治療的に有効な量のボツリヌス毒素をそれを必要とする患者に投与することを含み、それによって、性的行為に関連した失禁を治療する。実施形態において、性的行為に関連した失禁は、例えば、前立腺障害等の外科手術後に生じる。実施形態において、外科手術は、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、および凍結手術からなる群から選択される。実施形態において、ボツリヌス毒素は、例えば、前立腺、膀胱、またはそれらの組み合わせ等に投与される。実施形態において、この毒素は、例えば、注入によって、または経皮的に、または滴下注入によって膀胱等に投与される。実施形態において、失禁は、オルガズム前、オルガズム中、またはオルガズム後に生じ得る。実施形態において、挿入前、挿入中、または挿入後に生じ得る。

## 【 0 0 2 9 】

実施形態は、手術後の性的行為に関連した失禁を予防する方法を含み、その方法は、治療的に有効な量のボツリヌス毒素をそれを必要とする患者に投与することを含み、それによって、性的行為に関連した失禁を予防する。実施形態において、性的行為に関連した失禁は、例えば、前立腺障害等の外科手術後に生じる。実施形態において、外科手術は、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、および凍結手術からなる群から選択される。実施形態において、ボツリヌス毒素は、例えば、前立腺、膀胱、またはそれらの組み合わせ等に投与される。実施形態において、この毒素は、例えば、注入によって、または経皮的に、または滴下注入によって膀胱等に投与される。実施形態において、手術前、手術中、手術後、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される時点で、患者にボツリヌス毒素が投与される。実施形態において、失禁は、オルガズム前、オルガズム中、またはオルガズム後に生じ得る。実施形態において、失禁は、挿入前、挿入中、または挿入後に生じ得る。

10

## 【 0 0 3 0 】

本発明の実施形態において、ボツリヌス毒素は、A型、B型、C型、D型、E型、およびG型からなる群から選択される。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の実施形態は、例えば、膀胱筋または尿道括約筋等の括約筋の緊張力に影響を与える薬物と組み合わせたボツリヌス毒素を用いて性的行為に関連した尿失禁を含む失禁を治療する方法を含む。実施形態において、失禁治療は、例えば、O A BまたはN D O等の排尿筋過活動も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。実施形態において、O A BまたはN D Oは、状態依存的であり得、すなわち、例えば、挿入時、オルガズム時等のみに存在し得る。実施形態において、失禁治療は、緊張性失禁も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しないオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しない男性の治療を含み得る。実施形態において、失禁は、オルガズム前、オルガズム中、またはオルガズム後に生じ得る。実施形態において、失禁は、挿入前、挿入中、または挿入後に生じ得る。実施形態において、括約筋の緊張力に影響を与える薬物と組み合わせたボツリヌス毒素は、例えば、膀胱等に投与される。実施形態において、この毒素は、例えば、注入によって、または経皮的に、または滴下注入によって投与される。

20

30

## 【 0 0 3 2 】

本発明の実施形態は、膀胱筋または尿道括約筋等の括約筋の緊張力に影響を与える薬物を用いて性的行為に関連した尿失禁を含む失禁を治療する方法を含む。実施形態において、失禁治療は、例えば、O A BまたはN D O等の排尿筋過活動も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。実施形態において、O A BまたはN D Oは、状態依存的であり得、すなわち、例えば、挿入時、オルガズム時等のみに存在し得る。実施形態において、失禁治療は、緊張性失禁も有するオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しないオルガズム時失禁を有する女性の治療を含み得る。ある実施形態において、失禁治療は、明らかな膀胱または排出障害を有しない男性の治療を含み得る。実施形態において、失禁は、オルガズム前、オルガズム中、またはオルガズム後に生じ得る。実施形態において、失禁は、挿入前、挿入中、または挿入後に生じ得る。実施形態において、括約筋の緊張力に影響を与える薬物と組み合わせたボツリヌス毒素は、例えば、膀胱等に投与される。実施形態において、この毒素は、例えば、注入によって、または経皮的に、または滴下注入によって投与される。

40

## 【 0 0 3 3 】

実施形態において、括約筋の緊張力に影響を与える薬物には、例えば、抗コリン作動薬、または もしくは アドレナリン作動薬等のアドレナリン作動薬、あるいはアンフェタ

50

ミン、コカイン、メチレンジオキシメタンフェタミン（MDMA）、チラミン、ニコチン、カフェイン、およびメチルフェニデートであり得る。実施例形態において、膀胱筋または括約筋の緊張力に影響を与える薬物は、消化管の平滑筋を弛緩させるか、または膀胱筋を弛緩させるか、または膀胱括約筋の収縮を高める任意の薬物であり得る。例えば、SUDAFED（登録商標）は、活性成分プソイドエフェドリンを含有し、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、アイルランド、南アフリカ、英国、および米国で販売されているMcNeil Laboratories（Johnson & Johnsonの事業部）製の市販の（OTC）充血除去剤のファミリーを指す。この薬物は、抗コリン作用を呈するため、本発明の実施形態での使用に好適である。本発明の実施形態での使用に好適な他の抗コリン作用薬には、オキシブチニン（Ditropan）、トルテロジン（Detrol）、ダリフェナシン（Enablex）、フェソテロジン（Toviaz）、ソリフェナシン（Vesicare）、およびトロスピウム（Sanctura）が含まれる。

10

#### 【0034】

本発明の実施形態で使用され得る他の薬物には、イミプラミンおよびデュロキセチンが含まれる。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0035】

本発明は、性的行為に関連した失禁を治療する必要性を満たし、かつそれを治療するための改善された方法を提供する。いくつかの実施形態において、その方法は、神経毒素（例えば、A型および/または他の型のボツリヌス毒素）を少なくとも1つの解剖学的部位に局所投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、投与される神経毒素の用量は、約1U～約500UのA型ボツリヌス毒素と同等である。ある実施形態では、投与方法は、全身投与、例えば、静脈内投与等、あるいは局所投与、例えば、前立腺もしくは膀胱またはそれらの組み合わせへの注入によって、移植によって、局所製剤を用いて、滴下注入によって等であり得る。

20

#### 【0036】

一態様において、本発明は、例えば、OABまたはNDO等の排尿筋過活動も有する患者における性的行為に関連した失禁を治療する方法を含み、その方法は、有効な量のボツリヌス毒素組成物を、それを必要とする患者の組織表面または組織内に投与することを含む。ある実施形態において、例えば、ボツリヌス毒素組成物は、リン脂質ミセル中にカプセル化されたボツリヌス毒素、および/または1つ以上の一次安定剤、および/または1つ以上の皮膚浸透促進剤を含む。一例において、50U、または75U、または100U、または150U、または200U、または300U、または400UのA型ボツリヌス毒素は、排尿筋過活動にも罹患する、性的行為に関連した失禁に罹患する患者の膀胱に滴下注入される。代替実施形態において、50U、または75U、または100U、または150U、または200U、または300U、または400UのA型ボツリヌス毒素は、排尿筋過活動にも罹患する、性的行為に関連した失禁に罹患する患者の膀胱に注入される。

30

#### 【0037】

一態様において、本発明は、例えば、RP後等の手術後の性的行為に関連した失禁を治療する方法を含み、その方法は、有効な量のボツリヌス毒素組成物を、それを必要とする患者の組織表面または組織内に投与することを含む。例えば、ある実施形態において、ボツリヌス毒素組成物は、リン脂質ミセル中にカプセル化されたボツリヌス毒素、および/または1つ以上の一次安定剤、および/または1つ以上の皮膚浸透促進剤を含む。例えば、ある実施形態において、そのような治療は、例えば、注入、局所投与等による前立腺へのボツリヌス毒素の投与を含み得る。

40

#### 【0038】

一態様において、本発明は、例えば、RP後等の手術後の性的行為に関連した失禁を予防する方法を含み、その方法は、有効な量のボツリヌス毒素組成物を、それを必要とする

50



患者の組織表面または組織内に投与することを含む。例えば、ある実施形態において、ボツリヌス毒素組成物は、リン脂質ミセル中にカプセル化されたボツリヌス毒素、および／または１つ以上の一次安定剤、および／または１つ以上の皮膚浸透促進剤を含む。例えば、ある実施形態において、そのような治療は、例えば、注入、局所投与等による前立腺へのボツリヌス毒素の投与を含み得る。

【 0 0 3 9 】

定義

以下の定義が本明細書において適用される。

【 0 0 4 0 】

「約」とは、そのように制限された値の１０パーセント±を意味する。

10

【 0 0 4 1 】

「緩和」とは、性的行為に関連した失禁に関連した症状の軽減またはその発症の予防を意味する。したがって、「緩和」には、性的行為に関連した失禁に関連した症状のある程度の軽減、著しい軽減、ほぼ完全な軽減、および完全な軽減が含まれる。緩和効果は、患者へのボツリヌス毒素の投与後１～７日間は臨床的に現れない場合がある。

【 0 0 4 2 】

「ボツリヌス毒素」とは、純毒素（すなわち、約１５０ｋＤａの分子量）または複合毒素（すなわち、神経毒素分子および１つ以上の関連非毒素分子を含む約３００～約９００ｋＤａ分子量の複合体）のいずれかのボツリヌス神経毒素を意味し、細胞毒性ボツリヌス毒素Ｃ２およびＣ３等の神経毒素ではないボツリヌス毒素を除外するが、組換え的に作製されたボツリヌス毒素、ハイブリッドボツリヌス毒素、修飾されたボツリヌス毒素、およびキメラボツリヌス毒素を含む。

20

【 0 0 4 3 】

「膀胱筋または括約筋の緊張力に影響を与える薬物」とは、膀胱筋または尿道括約筋等の括約筋の筋肉緊張力に影響を与え得る任意の薬物、化合物、または分子を意味する。

【 0 0 4 4 】

神経毒素に適用される「有効な量」とは、対象における所望の変化をもたらすのに一般的に十分な量の神経毒素を意味する。いくつかの実施形態において、神経毒素は、約０．０１Ｕ／ｋｇ～約３５Ｕ／ｋｇの量で投与され得、状態の症状は、約１ヶ月～約２７ヶ月間、例えば、約１ヶ月～約６ヶ月間、著しく緩和され得る。

30

【 0 0 4 5 】

「患者の機能の改善」とは、痛みの減少、ベッドで過ごす時間の減少、絶頂時の排尿の減少、歩行の増加、より健康的な態度、より変化に富んだライフスタイル、および／または正常な筋緊張によって可能となった治療等の要素によって測定される改善を意味する。患者の機能の改善は、生活の質（ＱｏＬ）の改善と同義である。ＱｏＬは、例えば、既知のＳＦ－１２またはＳＦ－３６健康調査採点法を用いて評価され得る。ＳＦ－３６は、身体機能、身体的な問題による役割制限、社会生活機能、身体の痛み、一般的な精神的健康、情緒的な問題による役割制限、活力、および一般的な健康認識の８つの分野における患者の身体的および精神的健康を評価する。得られた得点は、様々な一般集団および患者集団に使用可能な公表値と比較され得る。

40

【 0 0 4 6 】

「失禁」とは、尿に限定されない体液の意図的ではない放出を意味する。

【 0 0 4 7 】

「性的行為に関連した失禁」とは、性的行為中の尿に限定されない体液の意図的ではない放出を意味する。

【 0 0 4 8 】

「局所的に投与」または「局所投与」とは、例えば、マイクロエマルジョンクリームまたは局所組成物等を用いた、例えば、注入、滴下注入、移植、または局所適用等による部位への直接投与を意味する。局所投与は、静脈内投与または経口投与等の全身投与経路を除外する。

50

## 【 0 0 4 9 】

「性的行為」とは、例えば、前戯、挿入、性交、口腔性交等の性交に関連する任意の行為を意味する。

## 【 0 0 5 0 】

「治療する」とは、失禁等のオルガズム時失禁に関連した少なくとも1つの症状を一時的もしくは恒久的に緩和（または除去）することを意味する。

## 【 0 0 5 1 】

「泌尿生殖器異常」とは、O A B、N D O、緊張性失禁、括約筋失禁等の泌尿器作用を引き起こす任意の症状を意味する。

## 【 0 0 5 2 】

本発明によって企図される薬学的組成物には、局所（t o p i c a l）および局所（l o c a l）作用に好適な薬学的組成物が含まれる。

## 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、本明細書で使用される際、「局所」という用語は、好適な薬学的担体に組み込まれる本明細書で記載される組成物の使用に関する。したがって、このような局所組成物は、化合物が治療される皮膚表面との直接接触によって外的に適用される薬学的形態を含む。この目的のための従来の薬学的形態は、軟膏、塗布薬、クリーム、シャンプー、ローション、ペースト、ゼリー、スプレー、エアロゾル等を含み、治療される身体の部位に応じて、パッチまたは含浸包帯で塗布され得る。「軟膏」という用語は、油性、水溶性、およびエマルジョン型の基剤、例えば、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、ならびにそれらの混合物を有する製剤（クリームを含む）を包含する。いくつかの実施形態において、本明細書で使用される際、「局所」という用語は、滴下注入に好適な組成物の使用に関し、この使用は、流体が体腔または身体通路に導入され、かつ排出されるか、または引き出される前に特定の期間留まることを許容される行為である。これは、その領域の組織を温溶液もしくは冷溶液、またはその溶液中の薬物もしくは物質に暴露するために行われる。いくつかの実施形態において、この組成物は、滴下注入前に加温または冷却され得る。

## 【 0 0 5 4 】

組成物は、持続期間、規則的間隔または不規則的間隔で、単回または繰り返し適用され得る。ある実施形態において、本発明の組成物は、治療される身体の部位に局所投与され得る。ある実施形態において、本発明の組成物は、例えば、静脈内投与等、全身投与され得る。

## 【 0 0 5 5 】

局所使用の場合、組成物は、薬理学的に許容される緩衝液および塩を添加して、生理学的に許容される浸透圧を呈する水溶液、クリーム、軟膏、または油に製剤化され得る。このような製剤は、ディスペンサーに応じて、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、パラヒドロキシ安息香酸、およびフェニル水銀塩、例えば、硝酸塩、塩化物、酢酸塩、およびホウ酸塩等の防腐剤、または抗酸化物質、ならびに添加物としてE D T A、ソルビトール、ホウ酸等の添加物を含有する場合も含有しない場合もある。さらに、特に水溶液は、多糖類、例えば、メチルセルロース、ムコ多糖類、例えば、ヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸、または多価アルコール、例えば、ポリビニルアルコール等の粘度増加剤を含有し得る。例えば、i n - s i t uゲルを形成する物質に基づいて、様々な徐放性ゲルおよびマトリックス、ならびに可溶性および不溶性眼挿入物も用いられ得る。使用される実際の製剤および化合物に応じて、様々な量の薬物および異なる投薬レジメンが用いられ得る。

## 【 0 0 5 6 】

本発明の神経毒素は、任意の好適な手段で投与され得る。本発明の実施形態において、ボツリヌス毒素は、注入によって投与される。このような注入は、任意の罹患領域に投与され得る。例えば、神経毒素は、例えば、単回もしくは連続投与で1 0 0 U、または単回もしくは連続投与で2 0 0 U、または単回もしくは連続投与で3 0 0 U、または単回もし

10

20

30

40

50

くは連続投与で400U等、前立腺に尿道内注入され得る。ある実施形態において、神経毒素は、治療効果が得られるまで、3週毎に、もしくは4週毎に、もしくは5週毎に、またはより低頻度もしくはより高頻度間隔等で注入されるか、あるいは最大約2500U、もしくは最大約3000U、もしくは最大約3500U以上等で注入される。

【0057】

本発明に従って使用されるボツリヌス毒素は、真空圧下で、または安定した液体として、凍結乾燥かつ真空乾燥された形態で容器内に保存され得る。凍結乾燥の前に、ボツリヌス毒素は、アルブミン等の薬学的に許容される賦形剤、安定剤、および/または担体と合わせられ得る。凍結乾燥された物質は、生理食塩水または水と再構成されて、患者に投与されるボツリヌス毒素を含有する溶液または組成物を作製し得る。

10

【0058】

例示の市販のボツリヌス毒素含有組成物には、BOTOX（登録商標）（ヒト血清アルブミンおよび塩化ナトリウムとのA型ボツリヌス神経毒素複合体、使用前に0.9%の塩化ナトリウムで再構成される凍結乾燥された粉末として100UバイアルでAllergan, Inc., Irvine, Calif. から入手可能）、各例において本明細書で説明されるBOTOX（登録商標）の約3～約4倍の量で使用され得るDYSPORT（登録商標）（製剤中のヒト血清アルブミンおよびラクトースとのA型クロストリジウム・ボツリヌス菌毒素ヘマグルチニン複合体、使用前に0.9%の塩化ナトリウムで再構成される粉末としてIpsen Limited, Berkshire, U.K. から入手可能）、ならびに各例において本明細書で説明されるBOTOX（登録商標）の約30～約50倍の量で使用され得るMYOBLOC（登録商標）（B型ボツリヌス毒素、ヒト血清アルブミン、コハク酸ナトリウム、および約pH5.6の塩化ナトリウムを含む注入可能な溶液、Solstice Neurosciences, Inc., South San Francisco, Calif. から入手可能）が挙げられるが、これらに限定されず、これらは、当技術分野で既知である。XEOMIN（登録商標）（150kDaのA型ボツリヌス毒素製剤、Merz Pharmaceuticals, Potsdam, Germany から入手可能）は、各例において本明細書で説明されるBOTOX（登録商標）の約1～約2倍の量で使用され得る別の有用な神経毒素である。

20

【0059】

さらなる実施形態において、約10U以上で、約400Uを超えないBOTOX（登録商標）、または約30U以上で、約1600Uを超えないDYSPORT（登録商標）、または約250U以上で、約20000Uを超えないMYOBLOC（登録商標）が、部位毎に、患者治療セッション毎に投与される。

30

【0060】

なおさらなる実施形態において、約20U以上で、約300Uを超えないBOTOX（登録商標）、または約60U以上で、約1200Uを超えないDYSPORT（登録商標）、または約1000U以上で、約15000Uを超えないMYOBLOC（登録商標）が、部位毎に、患者治療セッション毎に投与される。

【0061】

組成物が、活性成分として、例えば、A型等の1つの型のみのボツリヌス毒素を含有し得るが、他の治療組成物は、2つ以上の型のボツリヌス毒素を含み得る。例えば、患者に投与される組成物は、A型ボツリヌス毒素およびB型ボツリヌス毒素等を含み得る。2つの異なる神経毒素を含有する単一の組成物の投与は、これらの神経毒素のそれぞれの有効な濃度が単一の神経毒素が患者に投与される場合よりも低いが、依然として所望の治療効果を得ることを許容し得る。患者に投与される組成物は、単一の神経毒素または複数の神経毒素と組み合わせて、例えば、タンパク質受容体またはイオンチャネルモジュレーター等の他の薬学的活性成分も含有し得る。

40

【0062】

ある実施形態において、本発明の組成物は、クロストリジウム毒素の天然に存在する結合ドメインを、対象とする細胞に存在する非クロストリジウム毒素受容体の選択的結合活

50

性を示す標的化ドメインと置換することによって得られる分子である、再標的化エンドペプチダーゼを含み得る。結合ドメインへのそのような修飾は、標的細胞上に存在する非クロストリジウム毒素受容体に選択的に結合することができる分子をもたらす。再標的化エンドペプチダーゼは、標的受容体に結合し、細胞質内に移動し、対象とする標的神経または非神経細胞のSNARE複合体にそのタンパク質分解効果を及ぼし得る。本発明のある実施形態において、組成物は、再標的化エンドペプチダーゼを含み得る。

#### 【0063】

再標的化エンドペプチダーゼは、元来は主に運動性である状態を含む感覚求心性神経の影響を低減させ得る。例えば、Foster et al. の米国特許第7,658,933号、表題「Non-Cytotoxic Protein Conjugates」、Foster et al. の米国特許第7,659,092号、表題「Fusion Proteins」、およびFoster et al. の米国特許出願第12/303,078号、表題「Treatment of Pain」を参照されたく、すべて参照により全体的に組み込まれる。加えて、エンドペプチダーゼは、複数の病状に関連した疼痛を調節し得る。

#### 【0064】

本発明のある実施形態は、再標的化エンドペプチダーゼおよびボツリヌス毒素の組み合わせを利用し得る。ボツリヌス毒素および再標的化エンドペプチダーゼの組み合わせは、活性剤の減量（副作用の関連した減少を伴う）、ならびに起こり得る相乗効果を可能にする。非麻痺効果、および起こり得る予防効果は、特に症状の初期に使用されるとき、さらなる利益を提供し得る。併用療法におけるボツリヌス毒素と再標的化エンドペプチダーゼのモル比は、例えば、1：1の比率、1：2の比率、1：5の比率、1：10の比率、1：20の比率、1：50の比率、1：100の比率、1：200の比率、1：500の比率、1：1000の比率、1：2,000の比率、1：5,000の比率、1：10,000の比率等であり得る。ある実施形態において、併用療法におけるボツリヌス毒素と再標的化エンドペプチダーゼのモル比は、例えば、1：1の比率、2：1の比率、5：1の比率、10：1の比率、20：1の比率、50：1の比率、100：1の比率、200：1の比率、500：1の比率、1000：1の比率、2000：1の比率、5000：1の比率、10,000：1の比率等であり得る。

#### 【0065】

本発明のある実施形態は、投与のためにインプラントを利用し得る。本明細書に開示される方法を実施する際に有用なインプラントは、所望の量の安定化ボツリヌス毒素（非再構成BOTOX（登録商標）等）または再標的化エンドペプチダーゼを、塩化メチレン中に溶解される好適なポリマー溶液に混入することによって調製され得る。この溶液は、室温で調製され得る。その後、この溶液はペトリ皿に移され、塩化メチレンは真空デシケータ内で蒸発し得る。所望されるインプラントの大きさ、ゆえに、組み込まれる神経毒素または再標的化エンドペプチダーゼの量に応じて、好適な量の乾燥させた神経毒素を組み込むインプラントが、約8000 p.s.i.で5秒間または3000 p.s.i.で17秒間、金型内で圧縮されて、神経毒素を封入するインプラントディスクを形成する。例えば、Fung L.K. et al., Pharmacokinetics of Interstitial Delivery of Carmustine 4-Hydroperoxycyclophosphamide and Paclitaxel From a Biodegradable Polymer Implant in the Monkey Brain, Cancer Research 58; 672-684: 1998を参照されたい。本発明の実施形態は、粉末形態であるか、または無針注入システム等を用いて投与されるボツリヌス毒素も利用し得る。

#### 【0066】

ある実施形態において、組成物の投与は、例えば、前立腺全摘出術、腹腔鏡下前立腺全摘除術、経尿道的な前立腺切除術、経尿道的マイクロ波治療、経尿道的ニードルアブレーション、凍結手術等の外科手術の後に、それと同時に、またはその前に行われ得る。

## 【 0 0 6 7 】

さらに、いくつかの実施形態において、医師は、状態 / 障害を有する患者の治療時に典型的に行われる状態の重症度の評価に従って、その都度投与量を変更し得る。さらに、いくつかの実施形態において、治療は、状態の重症度および患者の総合的な健康状態に応じて、少なくともさらにもう 1 回、場合によっては数回繰り返される必要がある。例えば、患者がボツリヌス毒素の完全投与に身体的に適していると見なされない場合、または完全投与が何らかの理由で所望されない場合、より少ない用量が効果的であり得る。

## 【 0 0 6 8 】

言うまでもなく、熟練した医療提供者は、投与（複数を含む）の適切な用量および頻度を決定して、最適な臨床結果を得ることができる。すなわち、医学界の当業者は、適切な量の毒素、例えば、A 型ボツリヌス毒素を適切な回数（複数を含む）投与して、障害を効果的に治療することができるであろう。投与される神経毒素の用量は、障害の重症度を含む様々な要素に依存する。本発明に従って用いられる毒素の用量は、本明細書に記載の本発明に従って使用される B O T O X（登録商標）の用量に相当し得る。本発明の様々な方法において、約 0 . 0 1 U / k g（患者の体重 1 k g 当たりのボツリヌス毒素の単位）～約 1 5 U / k g の B O T O X（登録商標）、例えば、A 型ボツリヌス毒素が投与され得る。いくつかの実施形態において、約 0 . 1 U / k g ～約 2 0 U / k g の B O T O X（登録商標）が投与され得る。約 0 . 1 U / k g ～約 3 0 U / k g の B O T O X（登録商標）の使用は、開示される本発明に従って実施される方法の範囲内である。一実施形態において、約 0 . 1 U / k g ～約 1 5 0 U / k g のボツリヌス毒素、例えば、A 型ボツリヌス毒素が投与され得る。

## 【 0 0 6 9 】

有意に、本発明の範囲内の方法は、患者の機能の改善を提供することができる。

## 【 0 0 7 0 】

ボツリヌス毒素組成物は、例えば、1 患部当たり 1 0 ～ 1 0 0 0 U のボツリヌス毒素用量、または 1 患部当たり 2 0 ～ 8 0 0 U のボツリヌス毒素用量、または 1 患部当たり 5 0 ～ 5 0 0 U のボツリヌス毒素用量、または 1 患部当たり 1 0 0 ～ 4 0 0 U のボツリヌス毒素用量、または 1 患部当たり 2 0 0 ～ 3 0 0 U のボツリヌス毒素用量等で投与され得る。

## 【 0 0 7 1 】

ある実施形態において、患部は、複数の毒素投与部位を含み得る。

## 【 0 0 7 2 】

組成物への包含に好適な活性成分には、A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、F 型、および G 型ボツリヌス毒素が含まれる。他の活性成分には、アンドロゲン、アンドロステジオールおよびアンドロイソキサゾール（同化障害用）、テストステロン（性腺機能低下症、筋肉疲労、男性インポテンス、女性における閉経後の症状）、デヒドロテストステロン（性腺機能低下症、筋肉疲労）、デヒドロエピアンドロステロン（筋肉疲労、脂肪減少、フィットネス）；エストロゲン（閉経後の症状、避妊）、1 7 エストラジオール、エストラジオール - 3 , 1 7 - ジアセテート、エストラジオール - 3 - アセテート、エストラジオール - 1 7 - アセテート、エストラジオール - 3 , 1 7 - バレレート、エストラジオール - 3 - バレレート、エストラジオール - 1 7 - バレレート、エチニルエストラジオール、エストロン；プロゲステロン（子宮内膜症予防、子宮内膜癌予防、習慣性流産制御、発情期抑圧または同期化、育毛促進）、プロゲステロン（プレグ - 4 - エン - 3 , 2 0 - ジオン）、ノルエチンドロン、ノルゲストリエオン、ノルゲスタジエノン、ノルゲストレル、ノルゲスチメート、プロゲストゲン酸、ジヒドロプロゲステロール、ノマゲステロールが含まれるが、これらに限定されない。テストステロンホルモンは、酢酸塩、プロピオン酸塩、1 7 - シクロペンタンプロピオン酸塩、エナント酸塩、イソ酪酸塩、ウンデカン酸塩等のこの有用な形態のうちのいずれかにおいて使用され得る。同様に、エストラジオールは、例えば、ピバル酸エステル、プロピオン酸エステル、シビオン酸エステル、安息香酸エステル、および他のエステル等の既知の形態または新たに開発された形態のうちのいずれかにおいてさらに使用され得る。

## 【 0 0 7 3 】

ある実施形態において、本発明の組成物は、治癒を促進する作用物質を含み得る。例えば、ニトログリセリンおよび一硝酸グリセリン等の血管拡張剤は、リン脂質ミセル中に封入され、その後、ローションもしくはクリーム製剤中のコラーゲンおよび／またはエラスチンと合わせられ、皮膚に塗布され得る。説明によって制限されることなく、組成物中の血管拡張剤の製剤は、例えば、皮膚パッチによる投与と比較して、浸透率を高めると考えられる。過酸化水素および／またはペルフルオロカーボンの包含は、酸素化および治癒をさらに促進し得る。

## 【 0 0 7 4 】

組成物は、同一の組成物中に1つの活性成分または複数の活性成分を含有し得る。組成物への包含のために、活性成分の様々な組み合わせが企図される。

10

## 【 0 0 7 5 】

皮膚または粘膜による活性成分の吸収を促進する皮膚または粘膜浸透促進剤も組成物に含まれ得る。皮膚または粘膜浸透促進剤の例には、アルコール、例えば、短鎖アルコール、長鎖アルコール、または多価アルコール；アミンおよびアミド、例えば、尿素、アミノ酸もしくはそれらのエステル、アミド、A Z O N E（登録商標）、A Z O N E（登録商標）の誘導体、ピロリドン、またはピロリドン誘導体；テルペンおよびテルペン誘導体；脂肪酸およびそれらのエステル；大環状化合物；テンシド；あるいはスルホキシド、例えば、デシルメチルスルホキシドが挙げられるが、これらに限定されない。リポソーム、トランスファーソーム、レシチンベシクル、エソソーム、水性界面活性剤、例えば、アニオン性、カチオン性、および非イオン性界面活性剤、ポリオール、ならびに精油も、皮膚または粘膜浸透促進剤として機能し得る。

20

## 【 0 0 7 6 】

本発明の実施形態は、例えば、リン脂質ミセル等のミセルを含み得る。ある実施形態において、リン脂質ミセルは、例えば、スフィンゴシンおよびセレブロシド等を含み得る。いくつかの実施形態において、一次安定剤は、例えば、エラスチンおよびコラーゲン等を含み得る。いくつかの実施形態において、1つ以上の皮膚浸透促進剤は、単独で、または組み合わせてのいずれかで、例えば、d - リモネン、アラントイン、フルボ酸、ミルラ、ハイドロキノン、グライクイン、キラヤサボナリア（Q T S）、アカントフィルムスクアロスム（A T S）等からなる群から選択され得る。

30

## 【 0 0 7 7 】

一実施形態において、ボツリヌス毒素組成物は、以下を含む：

約 1 ~ 4 0 w / w % のコラーゲン、

約 1 ~ 4 0 w / w % のエラスチン、

約 0 . 1 ~ 1 5 w / w % のスフィンゴシンリン脂質、および

約 0 . 1 ~ 1 5 w / w % のセレブロシドリン脂質。

## 【 0 0 7 8 】

組成物は、それによって組成物が皮膚に浸透し、かつ下層の筋肉を経皮的に除神経する様式で、局所投与にも使用され得る。

## 【 0 0 7 9 】

組成物は、真皮を通る活性成分の浸透を促進する d - リモネンを含み得る。リモネンは、0 . 3 0 % で効果的な浸透促進剤であることが見出されており、A 型ボツリヌス毒素の皮膚浸透を約 4 倍に高める。

40

## 【 0 0 8 0 】

キラヤサボナリア（Q T S）およびアカントフィルムスクアロスム（A T S）の総サポニン、組成物にも含まれ得る2つの天然の皮膚浸透促進剤である。これらは、皮膚浸透促進剤として適度な活性を示す。

## 【 0 0 8 1 】

アラントインも組成物に含まれ得る。アラントインは、皮膚保護薬および天然の低刺激性皮膚浸透促進剤の役割を果たす。

50

## 【 0 0 8 2 】

エルドパークまたはハイドロキノングライクインも皮膚浸透促進剤として含まれ得る。

## 【 0 0 8 3 】

ある実施形態において、エラスチンおよびスフィンゴシンとセレブロシドの混合物と組み合わせた、組成物におけるコラーゲンの使用は、変性または断片化または解毒を伴うことなく、複合体の完全性を維持する。したがって、ボツリヌス毒素は、安定化され得、安定化された毒素は、うまく経皮的に送達されて、ボツリヌス毒素の筋肉内注入によって得られる結果と同様の結果を得ることができる。

## 【 0 0 8 4 】

組成物を製剤化して、局所投与に好適なクリーム、ローション、スプレー、マスク、ゲル等の他の形態にするために、さらなる成分が含まれ得る。クリームまたは溶液として製剤化される場合、組成物は、組成物が投与領域から垂れないように、十分に濃縮された量の活性成分を含有すべきである。

## 【 0 0 8 5 】

局所適用のために安定化されたボツリヌス毒素組成物を調製するための好ましい方法は、以下の通りである。簡単に説明すると、等量のコラーゲンおよびエラスチンが、生理食塩水中に可溶化される。別個のフラスコ内で、等量のスフィンゴシンおよびセレブロシドが、アルコール中に溶解される。その後、アルコールが除去される。A型ボツリヌス毒素は、生理食塩水中に溶解され、その後、フラスコに添加され、そのフラスコが旋回されて、ボツリヌス毒素タンパク質をリン脂質ミセルコーティングでコーティングする。次に、この溶液は、コラーゲンおよびエラスチンの溶液に添加される。この方法を用いて、他の型のボツリヌス毒素を含有する組成物を調製することができる。

## 【 0 0 8 6 】

組成物は、ボツリヌス毒素等の活性成分がパッチから皮膚に貫通するように、皮膚に接着固定されるパッチ上にも提供され得る。

## 【 0 0 8 7 】

本明細書に記載の任意の特徴または特徴の組み合わせは、本発明の範囲内に含まれるが、但し、任意のそのような組み合わせに含まれる特徴が、本内容、本明細書、および当業者の知識から明らかになるように、互いに矛盾しないことを条件とする。

## 【 0 0 8 8 】

A型ボツリヌス毒素が、最大12ヶ月間 (European J. Neurology 6 (Supp 4) : S111 - S1150 : 1999)、ある状況においては27ヶ月もの間 (The Laryngoscope 109 : 1344 - 1346 : 1999) 有効であり得ることが知られている。しかしながら、A型ボツリヌス毒素の筋肉内注入の通常の持続期間は、典型的には、約3～4ヶ月である。

## 【実施例】

## 【 0 0 8 9 】

## 実施例 1

62歳の男性が、前立腺全摘出術後の性的行為に関連した失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

## 【 0 0 9 0 】

患者に、200UのA型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

## 【 0 0 9 1 】

## 実施例 2

41歳の男性が、絶頂時の尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁へのA型ボツリヌス毒素投与を勧める。

## 【 0 0 9 2 】

患者の膀胱に1000UのA型ボツリヌス毒素を含有する溶液を滴下注入して、膀胱に溶液を充填し、溶液を膀胱内に10分間留まらせ、その後、その溶液を排出する。ボツリ

10

20

30

40

50

ヌス毒素投与を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0093】

実施例3

44歳の男性が、泌尿生殖器手術後の挿入時の尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、前立腺への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

【0094】

患者の前立腺に、100Uのボツリヌス毒素を7日間隔で3週間注入する。一連の注入後、患者の失禁症状は軽減する。具体的には、絶頂時に生成される尿の量が減少する。

【0095】

実施例4

24歳の女性が、挿入時の失禁を訴える。同女性は、排尿筋過活動と以前に診断されている。精密検査に基づいて、医師は、膀胱への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

【0096】

患者に、400UのB型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0097】

実施例5

61歳の女性が、絶頂時の失禁を訴える。同女性は、いかなる泌尿器異常も有するとは診断されていない。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁へのA型ボツリヌス毒素投与を勧める。

【0098】

患者の膀胱に1000UのA型ボツリヌス毒素を含有する溶液を滴下注入して、膀胱に溶液を充填し、溶液を膀胱内に10分間留まらせ、その後、その溶液を排出する。ボツリヌス毒素投与を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0099】

実施例6

29歳の男性が、前立腺癌の小線源治療後に性的行為に関連した尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

【0100】

患者に、200UのA型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0101】

実施例7

55歳の男性が、前立腺癌の放射線治療後に性的行為に関連した尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

【0102】

患者に、200UのA型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0103】

実施例8

39歳の男性が、前立腺癌の小線源治療後に性的行為に関連した尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、S U D A F E D（登録商標）での治療を勧める。

【0104】

患者は、S U D A F E D（登録商標）を1日2錠摂取する。治療開始から7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

【0105】

実施例9

55歳の男性が、前立腺癌の放射線治療後に性的行為に関連した尿失禁を訴える。精密検査に基づいて、医師は、S U D A F E D（登録商標）レジメンと組み合わせた膀胱壁への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。



## 【 0 1 0 6 】

患者に、200UのA型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。加えて、患者は、S U D A F E D（登録商標）を1日2錠摂取する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

## 【 0 1 0 7 】

## 実施例10

55歳の女性が、絶頂時の失禁を訴える。同女性は、いかなる泌尿器異常も有するとは診断されていない。精密検査に基づいて、医師は、膀胱壁へのA型ボツリヌス毒素投与を勧める。精密検査に基づいて、医師は、S U D A F E D（登録商標）レジメンと組み合わせた膀胱壁への一連のA型ボツリヌス毒素注入を勧める。

10

## 【 0 1 0 8 】

患者に、200UのA型ボツリヌス毒素を30回に分けて膀胱壁に注入する。加えて、患者は、S U D A F E D（登録商標）を1日2錠摂取する。注入を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

## 【 0 1 0 9 】

患者の膀胱に1000UのA型ボツリヌス毒素を含有する溶液を滴下注入して、膀胱に溶液を充填し、溶液を膀胱内に10分間留まらせ、その後、その溶液を排出する。ボツリヌス毒素投与を受けてから7日以内に、患者は、失禁症状がなくなったと報告する。

20

## 【 0 1 1 0 】

本発明が、様々な特定の実施例および実施形態に関して説明されているが、本発明がそれらに限定されず、かつ本発明が以下の特許請求の範囲内で様々に実践され得ることを理解されたい。

---

フロントページの続き

(72)発明者 ミッチェル・エフ・ブリン

アメリカ合衆国 9 2 6 6 0 カリフォルニア州ニューポート・ビーチ、サン・アントニオ 3 0 番

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 0 6 3 0 8 9 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 1 9 2 1 1 ( J P , A )

CASANOVA, N. et al , Int J Gynaecol Obstet , 2 0 0 6 年 , Vol.95 , p.305-11

LEE, J.C. , et al. , FEMS Immunol Med Microbiol , 2 0 0 7 年 , Vol.51 , p.201-11

SERATI, M. et al. , Eur Urol , 2 0 0 8 年 , Vol.54 , p.911-7

SALTEL, M.E. et al. , J Sex Med , 2 0 1 0 年 , Vol.7, Suppl.4 , p.179-180

LEE, J. et al. , J Urol , 2 0 0 6 年 , Vol.176 , p.2562-5

DENG, D.Y. , Med Clin North Am , 2 0 1 1 年 1 月 , Vol.95 , p.101-9

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )