

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4685242号
(P4685242)

(45) 発行日 平成23年5月18日 (2011.5.18)

(24) 登録日 平成23年2月18日 (2011.2.18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/728 (2006.01) A 6 1 K 31/728
A 6 1 P 13/10 (2006.01) A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 39/00 (2006.01) A 6 1 P 39/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

請求項の数 16 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2000-577997 (P2000-577997)	(73) 特許権者	507283931
(86) (22) 出願日	平成11年10月22日 (1999.10.22)		バイオニケ・テオランタ
(65) 公表番号	特表2002-528410 (P2002-528410A)		アイルランド共和国、カントリー・ゴール
(43) 公表日	平成14年9月3日 (2002.9.3)		ウェイ、カスラ、カスラ・インダストリアル・エステイト、ユニット 6
(86) 国際出願番号	PCT/CA1999/000994	(74) 代理人	100099623
(87) 国際公開番号	W02000/024387		弁理士 奥山 尚一
(87) 国際公開日	平成12年5月4日 (2000.5.4)	(74) 代理人	100096769
審査請求日	平成18年10月20日 (2006.10.20)		弁理士 有原 幸一
(31) 優先権主張番号	60/105, 184	(74) 代理人	100107319
(32) 優先日	平成10年10月22日 (1998.10.22)		弁理士 松島 鉄男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ボンマービル, ピーター ジェイ. カナダ プリティッシュ コロンビア ヴ イ8エス 5ビー9 ヴィクトリア イン グルウッド テラス 614 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸を用いた放射線膀胱炎の予防、軽減、および治療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液を膀胱領域の放射線療法治療前に膀胱に投与することによる、膀胱領域の放射線療法によって引き起こされる膀胱炎の予防に用いられるヒアルロン酸 (H A) を含む溶液の調製のためのヒアルロン酸 (H A) の使用であって、前記溶液が、少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量を有するヒアルロン酸 (H A) と薬学的に許容可能なキャリアとを含む、使用。

【請求項 2】

ヒアルロン酸 (H A) の分子量範囲が、 $2 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

ヒアルロン酸 (H A) の量が $5 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

薬学的に許容可能なキャリアが、 $10 \text{ ml} \sim 500 \text{ ml}$ の組成物である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 5】

放射線療法治療前の投与が、放射線療法治療前 $1 \text{ 分} \sim 4 \text{ 時間}$ である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

10

20

ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液の投与が、放射線療法治療前 1 分 ~ 4 時間の間、ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液が膀胱に留まるためである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

膀胱領域への放射線が、膀胱癌、前立腺癌、直腸癌、子宮癌、および子宮頸癌からなる群から選択される癌の放射線療法治療のためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

膀胱領域への放射線が、前立腺癌の放射線療法治療のためのものである、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液を膀胱領域の放射線療法治療前に膀胱に投与することによる、膀胱領域の放射線療法によって引き起こされる膀胱炎の軽減に用いられるヒアルロン酸 (H A) を含む溶液の調製のためのヒアルロン酸 (H A) の使用であって、前記溶液が、少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量を有するヒアルロン酸 (H A) と薬学的に許容可能なキャリアとを含む、使用。

【請求項 10】

ヒアルロン酸 (H A) の分子量範囲が、 $2 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンである、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

ヒアルロン酸 (H A) の量が $5 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ である、請求項 9 または 10 に記載の使用。

【請求項 12】

薬学的に許容可能なキャリアが、 $10 \text{ ml} \sim 500 \text{ ml}$ の組成物である、請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

放射線療法治療前の投与が、放射線療法治療前 1 分 ~ 4 時間である請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載の使用。

【請求項 14】

ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液の投与が、放射線療法治療前 1 分 ~ 4 時間の間、ヒアルロン酸 (H A) を含む溶液が膀胱に留まるためである、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

膀胱領域への放射線が、膀胱癌、前立腺癌、直腸癌、子宮癌、および子宮頸癌からなる群から選択される癌の放射線療法治療のためのものである、請求項 9 ~ 14 のいずれかに記載の使用。

【請求項 16】

膀胱領域への放射線が、前立腺癌の放射線療法治療のためのものである、請求項 15 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願のクロス・リファレンス

本出願は、1998年10月22日に提出された米国特許仮出願番号60/105,184の優先権を主張する。

【0002】

技術分野

本発明は、膀胱および関連構造に少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量のヒアルロン酸 (H A) および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物を投与する工程を包含する、膀胱および関連構造に影響を与える外部放射線療法によって引き起こされる放射線膀胱炎の予防、軽減、または治療法に関する。

【0003】

発明の背景

10

20

30

40

50

前立腺癌は、男性における最も一般的な癌および癌死亡率の形態である。外部放射線療法（以下、放射線療法）は、臨床的に局在化した前立腺の癌の患者に広く一般に使用されており、広範囲の局所的疾患と診断された患者に対する標準的な治療法である（American Joint Committee on Cancer）。放射線療法はまた、膀胱、直腸、子宮、および子宮頸部の臨床的に局在化した癌の患者に使用されている。

【0004】

正常な組織に対する放射線療法の深刻な結果は、1クール（course）の放射線療法中およびその直後に認められる。膀胱領域に影響を与える放射線療法の主要な合併症は、放射線膀胱炎を引き起こす膀胱機能に対するその影響である。放射線膀胱炎は、膀胱痛、尿意逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の増加と定義される。通常、持続時間は3～6ヶ月間であるが、24ヶ月を超えることもある。さらに、生活様式を変化させる症状に関連するか、入院を必要とする重篤な遅延性泌尿器合併症は、前立腺癌に対する放射線療法を受けた患者の2～7%に認められる。

10

【0005】

膀胱領域の照射により、膀胱の内部表面を覆うグリコサミノグリカン（GAG）膜が破壊されると仮定される。このGAG膜は、コアタンパク質に結合したムコポリサッカリドからなり、言い換えれば、中心となるヒアルロン酸の鎖に結合している。粘度および親水性の高いこのGAG膜により、尿中の刺激物（微生物、病原体、微結晶、タンパク質、カルシウム、尿素、および発癌物質を含むが、これらに限定されない）から膀胱上皮が保護されている。（Nickel et al., 1993, Journal of Urology, 149, 716）。この保護バリアが損傷した場合、膀胱上皮が尿の刺激物を浸透させ、膀胱痛、尿意逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の症状があらわれる。他の症状には、排尿困難、血尿、関節炎、結腸痙攣、微熱、および被刺激性が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0006】

間質性膀胱炎の治療法には、膀胱の水圧による拡張、アミトリプチリンまたはペントサンポリ硫酸ナトリウムの経口投与、ジメチルスルホキシド、オキシクロロセンナトリウム、硝酸銀、ヘパリン、静血管（angiostatic）ステロイド、ペントサンポリ硫酸およびヒアルロン酸の膀胱内点滴注入が含まれるが、これらに限定されない。

【0007】

しかし、必要なのは、膀胱領域に影響を与える放射線療法によって引き起こされる放射線膀胱炎を予防、軽減、および治療するために放射線療法の影響から膀胱を保護する方法である。

30

【0008】

発明の要旨

少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量のヒアルロン酸および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物を、動物の膀胱に投与する工程を包含し、HAは、放射線膀胱炎の予防、軽減、および治療有効量で投与される、動物（ヒトを含む）の膀胱に影響を与える放射線療法によって引き起こされる放射線膀胱炎の予防、軽減、および治療法を提供する。

【0009】

本発明の目的は、放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

40

【0010】

本発明の別の目的は、最小限の副作用で、放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【0011】

本発明の別の目的は、最小限の浸潤性で、放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【0012】

本発明の別の目的は、膀胱癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、前立腺癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

50

【 0 0 1 4 】

本発明の別の目的は、直腸癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の目的は、子宮癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の目的は、子宮頸癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の予防法を提供することである。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の目的は、放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の目的は、最小限の副作用で、放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の目的は、最小限の浸潤性で、放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 0 】

本発明の別の目的は、膀胱癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の目的は、前立腺癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 2 】

本発明の別の目的は、直腸癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の目的は、子宮癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 4 】

本発明の別の目的は、子宮頸癌に対して放射線療法を受けた個体の放射線膀胱炎の軽減法を提供することである。

【 0 0 2 5 】

本発明の目的は、１クールの放射線治療終了後の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の目的は、最小限の副作用で、１クールの放射線治療終了後の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 2 7 】

本発明の別の目的は、最小限の浸潤性で、１クールの放射線治療終了後の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の目的は、膀胱癌に対する１クールの放射線治療終了後の個体の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の目的は、前立腺癌に対する１クールの放射線治療終了後の個体の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 3 0 】

本発明の別の目的は、直腸癌に対する１クールの放射線治療終了後の個体の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の目的は、子宮癌に対する１クールの放射線治療終了後の個体の放射線膀胱炎

10

20

30

40

50

の治療法を提供することである。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の目的は、子宮頸癌に対する 1 クールの放射線治療終了後の個体の放射線膀胱炎の治療法を提供することである。

【 0 0 3 3 】

本発明の他の目的、特徴、および利点は、添付の特許請求の範囲とあわせて考慮した場合、以下の発明の詳細な説明を通読すれば明白となるであろう。

【 0 0 3 4 】

発明の詳細な説明

本明細書中で使用される、用語「膀胱」は、ヒトを含む動物の膀胱およびその関連構造の内部表面をいう。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書中で使用される、句「関連構造」は、ヒトを含む動物の腎盂、尿管、および尿道をいう。

【 0 0 3 6 】

本明細書中で使用される、句「膀胱の内部表面」は、ヒトを含む動物の膀胱および関連構造を覆う移行上皮をいう。

【 0 0 3 7 】

本明細書中で使用される、用語「放射線膀胱炎」は、膀胱に影響を与える放射線療法に関連する膀胱痛、尿意逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症からなる群から選択される症状をいう。

20

【 0 0 3 8 】

HA は、高粘度、高陰電性、高親水性である。1 クールの放射線療法中の放射線療法前に、膀胱と、少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量の有効濃度の HA およびその塩を含む溶液との接触により、疾患（前立腺癌、膀胱癌、直腸癌、子宮癌、および子宮頸癌などがあるが、これらに制限されない）に対する放射線療法によって通常引き起こされる放射線膀胱炎の症状が思いがけず予防または軽減されることが見出された。1 クールの放射線療法終了後に、膀胱と、少なくとも 2×10^5 ダルトンの平均分子量の有効濃度の HA およびその塩を含む溶液との接触により、疾患（前立腺癌、膀胱癌、直腸癌、子宮癌、および子宮頸癌などがあるが、これらに制限されない）に対する放射線療法によって通常引き起こされる放射線膀胱炎の症状が思いがけず治療されることも見出されている。HA は、好ましくは約 $2 \times 10^5 \sim$ 約 3.1×10^6 ダルトン、より好ましくは約 $2 \times 10^5 \sim$ 約 1.9×10^6 ダルトン、最も好ましくは約 $2.5 \times 10^5 \sim$ 約 1.2×10^6 ダルトンの分子量範囲である。

30

【 0 0 3 9 】

ヒアルロン酸の種々の単離法、精製法、および分画法が利用可能である。これらには、軟骨由来の HA の分画、細菌（溶連菌種を含むが、これに限定されない）由来のヒアルロン酸の分画、市販（Fluka Chemical Corporation、Ronkonkoma、NY、Genzyme Corporation、Cambridge、MA、および Lifecore Biomedical, Inc.、Chaska、MN が含まれるが、これらに限定されない）のヒアルロン酸の分子量分画の購入が含まれる。

40

【 0 0 4 0 】

本発明で使用するために、HA を、薬学的に許容可能なキャリア（生理食塩水およびリン酸緩衝化生理食塩水が含まれるが、これらに限定されない）中に溶解させる。しかし、動物の膀胱への投与に許容可能な当業者に公知の任意の薬学的キャリアを本発明で使うことが理解されるべきである。

【 0 0 4 1 】

HA を、膀胱に、約 5 mg と約 1000 mg との間、より好ましくは約 10 mg と約 500 mg との間、最も好ましくは約 25 mg と約 100 mg との間の量で投与する。膀胱へ投与される HA の濃度は、好ましくは約 0.01 mg/ml と約 100 mg/ml との間、より好ましくは約 0.1 mg/ml と約 50 mg/ml との間、最も好ましくは約 0.1

50

4 mg / ml と約 25 mg / ml との間である。膀胱へ投与される H A 溶液の体積は、約 1 ml と約 500 ml との間、より好ましくは約 10 ml と約 250 ml との間、最も好ましくは約 20 ml と約 100 ml との間である。

【0042】

放射線膀胱炎を予防または軽減するために、H A 溶液を、放射線療法治療の前および／または後に膀胱に投与することができる。H A 溶液を、各放射線療法と組み合わせるか、任意の複数の放射線療法と組み合わせて使用することができる。放射線膀胱炎を治療するために、H A 溶液を、1 クールの放射線療法の終了後に 1 回または複数回膀胱に投与することができる。

【0043】

H A 溶液の点滴注入前に、滅菌尿道カテーテルを用いて膀胱から残尿を除去する。H A 溶液を、滅菌尿道カテーテル（これに限定されない）を用いて膀胱に投与する。しかし、当業者に公知の動物の膀胱への薬学的組成物の任意の投与法を本明細書中で使用できることが理解されるべきである。

【0044】

H A 溶液を、放射線療法治療の約 1 分間～約 4 時間前、又は放射線療法の後に、より好ましくは約 2 分間～約 2 時間、最も好ましくは約 5 分間から約 1 時間前に、膀胱に投与する。H A 溶液は、1 クールの放射線療法治療の終了後に同様に投与される。放射線療法治療の前、放射線療法治療の後、または 1 クールの放射線療法治療の終了後に投与するいずれの場合でも、H A 溶液は、約 1 分間～約 4 時間、より好ましくは約 2 分間～約 2 時間、最も好ましくは約 5 分間～約 1 時間膀胱に接触して留める。

【0045】

H A 溶液は、薬剤（防腐薬、抗菌薬、抗真菌薬、免疫治療薬、免疫抑制薬、化学治療薬、pH 修正剤、およびグリコサミノグリカン（H A に添加）薬が含まれるが、これらに限定されない）をさらに含むことができる。薬剤および H A 溶液中でインキュベートされる薬剤の量は、当業者の決定の範囲内である。

【0046】

抗菌薬には、以下が含まれるが、これらに限定されない：アミノグリコシド、セファロスポリン、ゲンタマイシン、マクロライド、ニトロフラントイン、ペニシリン、キノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム、バシトラシン、ネオマイシン、クロルヘキシジン、およびマンデルアミン。抗真菌（抗酵母）薬には、アンホテリシン B およびフルコナゾールが含まれるが、これらに限定されない。免疫治療薬には、以下が含まれるが、これらに限定されない：細菌細胞抽出物、放線菌の細胞壁抽出物、生きており不活性化されたカルメットگران杆菌（BCG）、BCG 抽出物、サイトカイン、インターフェロン、インターロイキン、プロスタグランジン、および膀胱疾患および関連膀胱炎の治療に有効なウイルス、化学物質、および分子生物学的起源からの免疫刺激物。免疫抑制薬には、プロスタグランジン（PGE₂）およびコルチコステロイドが含まれるが、これらに限定されない。化学療法薬には、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ビンクリスチン、マイトマイシン - C、およびチオテパが含まれるが、これらに限定されない。pH 修正剤には、リン酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。グリコサミノグリカン（H A に添加）には、ヘパリン、硫酸ヘパリン、ペントサンポリ硫酸塩、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸、およびケラタノ硫酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

実施例 1

患者の選択

試験対象患者基準には、18 歳を超える年齢の組織学的に記録された段階 T2 または T3（T3a または T3b）の前立腺癌および以下の抗アンドロゲン療法（60 歳未満は上限 4.0 ng / ml、60～69 歳は上限 4.5 ng / ml、70 歳を超える年齢は上限 6.5 ng / ml）の標準の範囲内の PSA 患者を含む。これらの患者は、0、1、または

10

20

30

40

50

2 の癌臨床試験についての E C O G 実行状態であり (Oken et al., American Journal of Clinical Oncology(CCT)、5,649、1982)、平均余命が 5 年であり、少なくとも 1 年間治療可能である。患者は、正常な白血球数、血小板、国際的に標準化されたプロトロンビン時間の比、および部分的プロトロンビン時間を有する。

【 0 0 4 8 】

臨床試験除外基準には、放射線治療から 1 4 日以内に治験薬、抗コリン作用薬、尿防腐薬、抗ヒスタミン剤、強力な鎮痛薬、コルチコステロイド、抗炎症薬、または任意の投薬または積極的治療で治療された患者、転移性疾患の臨床的証拠を有する患者、複数回の膀胱腫瘍の経尿道的電気切除術を受けた患者、膀胱感染を再発した患者、石、コラーゲン、血管、または自己免疫疾患患者、潰瘍性大腸炎または限局性腸炎患者、以前に複数の腹腔の外科的処置を受けた患者、腎不全患者 (血中尿素窒素は $> 15 \text{ mmol/L}$ 、血清中クレアチニンは $> 250 \mu\text{mol/L}$)、肝不全患者 (アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは上記の通常の上限の $> 50\%$)、調節不可能な鬱血性心不全または調節不可能な虚血性心疾患患者、ならびに以前に化学療法および/または放射線療法を受けた患者が含まれる。

【 0 0 4 9 】

実施例 2

治療前 (ベースライン) の評価

治療前の痛みのスケール、尿意逼迫 (逼迫) のスケール、排尿頻度および夜間多尿症を、患者記録 (ダイアリー) 評価を用いて第 0 週 (治療前) に 3 回得た。治療前の症状指数および問題指数を、患者投与質問表を用いて第 0 週に 1 回評価する。使用したスケールおよび指数は、当業者に公知である。

【 0 0 5 0 】

痛みのスケールには、Visual Analog Scale (VAS 0 ~ 10 cm)、6 Point Behavioral Rating Scale (BRS - 6)、および 5 Point Verbal Rating Scale (VRS - 5) が含まれる。逼迫を、警告がほとんどないか全くない排尿の強い要求として定義する。逼迫スケールには、Visual Analog Scale (VAS 0 ~ 10 cm) および 5 Point Verbal Rating Scale (VRS - 5) が含まれる。排尿頻度は 24 時間の排尿頻度を測定し、夜間多尿症は睡眠中の排尿のために目覚めた頻度を測定する。症状指数は、特定の期間起こる放射線膀胱炎の症状を測定する (O'Leary et al., Journal of Urology, 155(515)、439A、1996)。問題指数は、放射線膀胱炎に関連する生活様式の問題を測定する。

【 0 0 5 1 】

実施例 3

照射プロトコール

18 ~ 220 cGy / 日の放射線治療量を、1 週間に 5 日を 6 週間および 1 週間に 3 回をさらに 1 週間 (3 3 回の治療) 投与し、合計 6600 cGy の用量となった。

【 0 0 5 2 】

実施例 4

HA プロトコール

HA 溶液を、1 週間に 3 回 (1 日おき) を 6 週間および 1 週間に 2 回をさらに 1 週間 (20 回の治療)、放射線治療の約 30 分前に膀胱に投与する。

【 0 0 5 3 】

投与を行うために、尿道カテーテルを、無菌条件下で膀胱に導入し、残尿を除去し、体積を記録する。約 6.5×10^5 ダルトン ($5 \times 10^5 \sim 7.3 \times 10^5$ ダルトンの範囲) の平均分子量の約 40 mg の HA を含む 50 ml の滅菌 PBS を、カテーテルを介して膀胱に投与する。HA 溶液を、膀胱中に 30 分間保持し、HA 溶液を排泄し、放射線療法を開始する。

【 0 0 5 4 】

実施例 5

治療中の評価

7週間の治療中に、痛みのスケール、逼迫のスケール、排尿頻度および夜間多尿症を、実施例 2 に記載のように、患者記録（ダイアリー）評価を用いて 1 週間に 3 回得た。症状指数および問題指数を、実施例 2 のように患者投与質問表を用いて、第 4 週目および第 8 週目に評価する。

【 0 0 5 5 】

実施例 6

結果の基準

痛みのスケール、逼迫のスケール、症状指数、および問題指数は、主観的な評価であるので、前立腺癌に対して放射線療法を受けた各患者を患者自身を照査基準とした。これを行うために、放射線療法の第 6 週目および第 7 週目に報告された痛みのスケール、逼迫のスケール、排尿頻度および夜間多尿症ならびに第 8 週目（治療後）に報告された症状指数および問題指数の平均を、第 0 週目（治療前）に報告された痛みのスケール、逼迫のスケール、症状指数、および問題指数ならびに症状指数および問題指数の平均と比較した。

【 0 0 5 6 】

結果の基準には、以下が含まれる。

A . H A を 1 クールの放射線療法の間に投与する場合。

1 . 放射線膀胱炎の症状の予防 - 第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間の平均痛みのスケール、平均逼迫のスケール、平均排尿頻度、または平均夜間多尿症は第 0 週目と比較して減少するか増加せず、第 8 週目の症状指数および問題指数は第 0 週目と比較して、減少するか増加しない。

2 . 放射線膀胱炎の症状の軽減 - 第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間の 1 . 0 以下の平均痛みのスケール、1 . 0 以下の平均逼迫のスケール、5 以下の平均排尿頻度、および 3 以下の夜間多尿症は第 0 週目と比較して最小限増加し、第 8 週目の 3 以下の症状指数および 3 以下の問題指数は第 0 週目と比較して最小限増加する。

3 . 放射線膀胱炎の症状の予防または軽減に効果なし - 第 6 週目と第 7 週目の放射線療法との間の 1 . 0 を超える平均痛みのスケール、1 . 0 を超える平均逼迫のスケール、5 を超える平均排尿頻度、および 3 を超える夜間多尿症は第 0 週目と比較して著しく増加し、第 8 週目の 3 を超える症状指数および 3 を超える問題指数は第 0 週目と比較して著しく増加する。

4 . 患者は研究を中止するか中止された。

B . H A を 1 クールの放射線療法の終了時に投与する場合。

1 . 放射線膀胱炎の症状の治療 - 放射線療法後第 1 2 週目と第 1 3 週目の間の 1 . 0 以上の平均痛みのスケール、1 . 0 以上の平均逼迫のスケール、5 以上の平均排尿頻度、および 3 以上の夜間多尿症は第 6 週目および第 7 週目の放射線療法と比較して著しく減少し、放射線治療後第 1 4 週目の 3 以上の症状指数および 3 以上の問題指数は、放射線療法の第 6 週目および第 7 週目と比較して減少する。

2 . 放射線膀胱炎の症状の治療に効果なし - 放射線療法後第 1 2 週目と第 1 3 週目の間の 1 . 0 未満の平均痛みのスケール、1 . 0 未満の平均逼迫のスケール、5 未満の平均排尿頻度、および 3 未満の夜間多尿症は第 6 週目および第 7 週目の放射線療法と比較して最小限減少し、放射線療法後第 1 4 週目の 3 未満の症状指数および 3 未満の問題指数は、放射線療法の第 6 週目および第 7 週目と比較して減少する。

3 . 患者は、研究を中止するか中止された。

【 0 0 5 7 】

実施例 7

H A を用いない放射線療法

実施例 1 のように選択した患者に実施例 3 のように放射線療法を受けさせる。これらの患者においては、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法との間の 1 . 0 を超える平均痛みのスケール、1 . 0 を超える平均逼迫のスケール、5 を超える平均排尿頻度、および 3 を超える

10

20

30

40

50

夜間多尿症は第0週目と比較して増加し、第8週目の3を超える症状指数および3以下の問題指数は第0週目と比較して増加する。

【0058】

第6週目および第7週目までに、これらの各患者は、灼熱痛を伴う少量の尿の通過、20回/日を超える排尿頻度、8回/夜を越える夜間多尿症を報告した。

【0059】

したがって、膀胱に影響を与える1クルルの放射線療法のための放射線療法前に膀胱へHAを投与しない患者は、放射線膀胱炎の症状である膀胱痛、逼迫頻度の増加、および夜間多尿症の増加を発症する。

【0060】

10

実施例8

HAを併用した放射線療法

実施例1のように選択した5人の患者に、実施例3のような前立腺癌に対する1クルルの放射線療法のための放射線療法のために実施例4のようにHAの投与を選択した。

【0061】

表1は、1～7週間の放射線療法の間および放射線療法の終了時（第8週目）に、患者Aについて得た結果を示す。

【0062】

【表1】

20

患者A							
週	日	痛み VAS	逼迫 VAS	頻度 回/24時間	夜間多尿症 回	症状指数	問題指数
0	3	ND	ND	ND	ND	3	0
1	1	0	0.1	8	0		
	2	ND	0.1	8	0		
	3	ND	ND	8	0		
2	1	0.1	ND	5	0		
	2	ND	ND	7	0		
	3	ND	ND	7	0		
3	1	0.1	0.2	8	0		
	3	ND	1.0	7	1		
4	1	ND	0.0	7	1	2	1
	2	ND	ND	7	1		
	3	0.1	0.1	7	1		
5	1	ND	ND	8	0		
	2	0.2	0.2	7	1		
	3	0.2	0.4	7	3		
6	1	ND	ND	7	1		
	2	0.2	0.1	7	1		
	3	0.2	0.2	8	2		
7	1	0.2	0.2	7	2		
	2	0.2	ND	7	2		
8	1					2	1

30

40

【0063】

痛みのスケール、逼迫のスケール、排尿頻度、および夜間多尿症についての治療前（第0週）データは、この患者には利用することができず、第1週目の平均を、ベースラインとして使用した。第1週目では、痛みのスケールは0.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法のために0.2に増加した。第1週目では、逼迫のスケールは、0.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法のために0.17に増加した。第1週目では、排尿頻度は、8.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法のために7.3に減少した。第1週目では

50

、夜間多尿症は、0.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間1.7に増加した。第0週目と第8週目との間に、症状指数は、3から2に減少し、問題指数は、0から1に増加した。

【0064】

これらのデータは、1クール of 放射線療法中、放射線療法治療前に患者Aの膀胱へHAを投与することが、通常前立腺癌の放射線療法に関連する痛み、逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の増加を予防または軽減したことを示す。

【0065】

表2は、放射線療法の前(第0週目)、放射線療法中(第1週目～第7週目)、および放射線療法の終了時(第8週目)の患者Bから得た結果を示す。

10

【0066】

【表2】

		患者B						
週	日	痛み	逼迫	頻度	夜間多尿症	症状指数	問題指数	
		VAS	VAS	回/24時間	回			
0	1	0.2	0.3	5	3	5	8	
	2	0.1	0.3	11	3			
	3	0.1	0.1	9	2			
1	1	0.1	0.2	8	3			
	2	0.2	0.2	11	3			20
	3	0.1	0.2	10	4			
2	1	0.2	0.8	8	5			
	2	0.2	0.8	11	6			
	3	0.1	0.7	12	4			
3	1	0.1	0.8	12	3			
	2	0.1	0.6	15	4			
	3	0.1	0.6	13	3			
4	1	0.1	0.9	12	4	4	9	
	2	0.1	0.5	14	4			
	3	0.1	0.1	11	4			
5	1	0.1	0.8	10	4			30
	2	0.0	0.0	11	4			
	3	0.1	1.0	13	4			
6	1	0.1	0.5	13	2			
	2	0.1	0.5	12	2			
	3	0.1	0.5	14	3			
7	1	0.1	1.0	15	4			
	2	0.1	0.5	13	5			
8	1					4	7	

【0067】

40

第0週目では、痛みのスケールは0.13であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間は0.10に比較的变化せず維持された。第0週目では、逼迫のスケールは、0.23であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間0.60に増加した。第0週目では、排尿頻度は、8.3であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間13.4に増加した。第0週目では、夜間多尿症は、2.7であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間3.2に増加した。第0週目と第8週目との間に、症状指数は、5から4に減少し、問題指数は、8から7に減少した。

【0068】

これらのデータは、1クール of 放射線療法中、放射線療法治療前に患者Bの膀胱へHAを投与することが、通常前立腺癌の放射線療法に関連する痛み、逼迫の増加、排尿頻度の増

50

加、および夜間多尿症の増加を軽減したことを示す。

【 0 0 6 9 】

表 3 は、放射線療法の前（第 0 週目）、放射線療法中（第 1 週目～第 7 週目）、および放射線療法の終了時（第 8 週目）の患者 C から得た結果を示す。

【 0 0 7 0 】

【表 3】

		患者 C			夜間多尿症 回	症状指数	問題指数	
週	日	痛み VAS	逼迫 VAS	頻度 回／24時間				
0	1	0.2	6.8	7	2	6	4	10
	2	0.2	5.0	7	1			
	3	0.2	4.8	7	2			
1	1	0.2	5.0	5	1			
	2	0.2	5.1	8	2			
	3	0.2	5.0	9	1			
2	1	0.2	4.9	10	1			
	2	0.1	5.2	11	2			
	3	0.2	2.6	6	3			
3	1	0.1	5.2	6	2			20
	2	0.2	5.2	8	2			
	3	0.2	2.5	7	3			
4	1	0.1	4.3	8	4	7	8	
	2	0.1	4.3	11	3			
	3	0.1	2.0	8	1			
5	1	0.1	4.3	12	2			
	2	0.0	2.0	9	2			
	3	0.1	4.3	10	3			
6	1	0.1	2.0	10	4			
	2	0.1	2.0	12	2			
	3	0.1	2.0	9	2			
7	1	0.1	2.0	11	1			30
	2	0.1	2.0	10	4			
8	1					11	12	

【 0 0 7 1 】

第 0 週目では、痛みのスケールは 0.20 であり、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間は 0.10 に比較的变化せず維持された。第 0 週目では、逼迫のスケールは、5.5 であり、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間に 2.0 に減少した。第 0 週目では、排尿頻度は、7 であり、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間に 10.4 に増加した。第 0 週目では、夜間多尿症は、1.7 であり、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間に 2.6 に増加した。第 0 週目と第 8 週目との間に、症状指数は、8 から 11 に増加し、問題指数は、5 から 12 に増加した。

【 0 0 7 2 】

患者 C は、第 0 週目と第 6 週目および第 7 週目との間で痛みのスケールに変化がなく、逼迫のスケールは減少し、排尿頻度および夜間多尿症は最小限増加したと報告したが、患者 C は、第 0 週目と第 8 週目との間に症状指数および問題指数に大幅な増加を報告した。にもかかわらず、これらのデータは、1 クールの放射線療法中、放射線療法治療前に患者 C の膀胱へ HA を投与することが、通常前立腺癌の放射線療法に関連する痛み、逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の増加を予防または軽減したことを示す。

【 0 0 7 3 】

表 4 は、放射線療法の前（第 0 週目）、放射線療法中（第 1 週目～第 7 週目）、および放

10

20

30

40

50

放射線療法の終了時（第8週目）の患者Dから得た結果を示す。

【0074】

【表4】

		患者D					夜間多尿症 回	症状指数	問題指数
週	日	痛み VAS	逼迫 VAS	頻度 回／24時間					
0	1	0.0	4.5	9		3		3	1
	2	0.0	3.5	9		3			
	3	0.0	2.2	8		3			
1	1	0.0	3.2	10		5			10
	2	0.0	1.9	8		2			
	3	0.0	1.8	7		2			
2	1	0.0	1.8	10		3			
	2	0.0	1.9	9		3			
	3	0.0	1.6	11		3			
3	1	0.0	2.2	11		5			
	2	0.0	4.5	10		3			
	3	0.0	3.1	10		4			
4	1	0.0	2.8	11		5	4	1	
	2	0.0	6.8	9		3			20
	3	0.0	1.7	11		4			
5	1	0.0	2.3	11		4			
	2	0.0	3.9	10		3			
	3	0.0	3.0	10		4			
6	1	0.0	3.4	12		6			
	2	0.0	4.2	12		5			
	3	0.0	3.0	12		4			
7	1	0.0	2.5	13		4			
8	1						4	1	

【0075】

第0週目では、痛みのスケールは0.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間は0.0で変化せず維持された。第0週目では、逼迫のスケールは、3.4であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間は3.3に比較的变化せず維持された。第0週目では、排尿頻度は、8.7であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間に12.2に増加した。第0週目では、夜間多尿症は、3.0であり、第6週目と第7週目の放射線療法の間に4.7に増加した。第0週目と第8週目との間に、症状指数は、3から4に増加し、問題指数は、1で変化せず維持された。

【0076】

これらのデータは、1クール of 放射線療法中、放射線療法治療前に患者Dの膀胱へHAを投与することが、通常前立腺癌の放射線療法に関連する痛み、逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の増加を予防または軽減したことを示す。

【0077】

5人目の患者である患者Eは、治療前の尿路細菌感染が抗生物質による治療で改善しなかったため、HA治療の2週間後に研究を中止した。

【0078】

要約すると、実施例4のように、放射線治療前にHAで治療した患者A、B、およびDは、7週間で33回の放射線療法後、平均痛みのスケール、平均逼迫スケール、平均排尿頻度、平均夜間多尿症、痛み指数、および症状指数において減少、増加なし、または最小限の増加を示した。患者Dは、平均の痛みのスケールでは増加なし、平均逼迫スケールでは減少、平均排尿頻度、平均夜間多尿症、および問題指数では最小限の減少、ならびに症状

指数では大幅な増加を示した。

【 0 0 7 9 】

したがって、膀胱に影響を与える 1 クールの放射線療法のための放射線療法の前に膀胱へ H A を投与した患者は、放射線膀胱炎の症状である痛み、逼迫の増加、排尿頻度の増加、および夜間多尿症の増加を発症しなかった。

【 0 0 8 0 】

実施例 9

H A の放射線療法後の投与

実施例 1 のように選択した患者に、実施例 3 のように 7 週間放射線を受けさせた。第 8 週目に、各患者は放射線膀胱炎の有意な症状を示した。この時点で、H A を 1 週間に 3 回 (1 日ごと) を 6 週間 (第 8 週目 ~ 第 1 3 週目) (全部で 1 8 回の治療) または放射線膀胱炎の症状が回復するまで投与する以外は実施例 4 のように、各患者を H A で治療する。実施例 2 のように、治療前の評価を、第 6 週目と第 7 週目の放射線療法の間に行う。実施例 5 のように、治療評価を、症状が回復するまで第 8 週目と第 1 3 週目との間に行う。最終的な症状指標および問題指標を、第 1 4 週目が放射線膀胱炎の症状が回復したときに行う。

10

【 0 0 8 1 】

前立腺癌に対する 1 クールの放射線療法の終了後に放射線膀胱炎の治療のために H A を投与された各患者は、H A 治療の 1 ~ 6 週間後 (第 8 週目 ~ 第 1 3 週目) に膀胱の痛み、尿意逼迫、排尿頻度、および夜間多尿症の減少ならびに第 1 4 週までに問題指数および症状

20

指数の減少を示す。

【 0 0 8 2 】

したがって、前立腺癌に対する 1 クールの放射線療法の終了後の、放射線膀胱炎患者の膀胱への H A の投与は、放射性膀胱炎の症状である痛み、尿意逼迫、排尿頻度、および夜間多尿症を低減させる。

【 0 0 8 3 】

勿論、上記は本発明の好ましい実施形態のみに関し、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲を逸脱することなく多数の修正または変更を行うことができることが理解されるべきである。

フロントページの続き

審査官 原口 美和

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 2 9 1 2 5 (WO , A 1)
国際公開第 9 6 / 0 2 5 1 6 8 (WO , A 1)
国際公開第 9 7 / 0 0 3 6 9 9 (WO , A 1)
PORRU DANIELE , UROLOGIA INTERNATIONALS , 1 9 9 7 年 , V59 N1 , P26-29
ARGUTINSKAYA, S. V. et al. , Protective action of polyanionic substances in the irradiation of mice with lethal doses of X-rays. , RADIOBIOLOGIYA , 1 9 6 3 年 , Vol. 3, No. 2 , pp. 276-280

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/728
A61P 13/10
A61P 39/00
A61P 43/00
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)